



HAL
open science

Étude de la part perçue d'effet placebo par les patients de médecine générale vis-à-vis d'un antalgique : le paracétamol

Louise Gallix

► **To cite this version:**

Louise Gallix. Étude de la part perçue d'effet placebo par les patients de médecine générale vis-à-vis d'un antalgique : le paracétamol. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02476083

HAL Id: dumas-02476083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02476083v1>

Submitted on 12 Feb 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 118

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de la part perçue d'effet placebo par les patients de
médecine générale vis-à-vis d'un antalgique : le paracétamol

Présentée et soutenue publiquement
le 30 juin 2017

Par

Louise GALLIX

Née le 2 mai 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Christophe Andreotti, PHC

Jury :

Mme Le Professeur Claire Le Jeune, PU-PHPrésidente

M. Le Professeur Ricardo Carbajal, PU-PH

M. Le Docteur François Bloede, MCA



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Madame le Professeur Claire LE JEUNNE d'avoir accepté de présider ce jury de thèse malgré ses autres sollicitations que je sais nombreuses. Merci pour votre disponibilité et d'apporter à mon travail, votre regard et expertise dans le domaine de la thérapeutique.

Au Docteur Christophe ANDREOTTI pour m'avoir encadrée dans la réalisation de ce travail, pour les heures de relectures, ainsi que ses conseils toujours bienveillants. Plus largement, merci pour ces journées et ces nuits de compagnonnage auprès des patients, pour l'enthousiasme et l'implication dont tu fais preuve en toutes circonstances.

Au Professeur Ricardo CARBAJAL de faire partie de mon jury de thèse. Merci à vous pour les si bons moments passés au sein de votre équipe qui m'a tant appris, toujours avec plaisir, aussi bien sur le plan purement médical que dans la communication avec les enfants et leurs parents. J'espère avoir emporté avec moi cette culture du bien être du patient comme une priorité.

Au Docteur François BLOEDE, Médecin Généraliste et Maître de Conférence Associé, d'avoir accepté de participer à ce Jury de thèse. Merci pour les échanges enrichissants durant les heures de tutorat. Merci de m'avoir fait partager votre intérêt pour la communication avec les patients et votre vision toujours empreinte d'altérité.

Au Docteur Romain JOUFFROY, pour son aide si précieuse dans l'analyse statistique, pour ton efficacité et ta disponibilité, aux médecins ayant diffusé les questionnaires dans leurs cabinets et particulièrement au Docteur Guy BUFFO.

Au Docteur Mirna SALLOUM, pour les heures passées ensemble en voiture à m'écouter, pour ton regard sur la vie et ta générosité, y compris avec tes patients.

A mes anciens chefs des Urgences de Cochin devenus collègues et amis, Stéphanie, Sonia, Clara, Barbara, Morgan, Manu et le Dr Otti. Votre implication et votre application tant médicale qu'humaine sont rares et contagieuses. J'ai réellement le sentiment d'avoir été privilégiée de "grandir" à vos côtés. Le service, les étudiants et les patients ont beaucoup de chance de vous avoir.

Aux membres de ma famille pour leur affection, et particulièrement à mes parents, pour la douceur de vivre que vous m'avez apprise et offerte, pour m'avoir soutenue tout au long de ce long parcours que sont les études médicales, et pour la fierté que je peux lire dans vos yeux. Une pensée toute particulière à mon grand père, Louis Gallix, dont la présence et le regard bienveillants me manquent, particulièrement en ce moment symbolique.

A Toi, qui m'encourages, me rassures, me conseilles, me supportes, me fais rire et me fais grandir de la plus belle des façons depuis toutes ces années. Ton indéfectible et inconditionnel soutien ne connaît ni lassitude ni frontière et fait de moi une personne incroyablement chanceuse.

A Milène, mon binôme de ces deux dernières années, pour ton amitié, ton aide, tes encouragements et ton énergie si positive. A mes amis Vincent, Cécile, Sarah Laure, Zakari, Marlène et Julien pour toutes ces journées, ces gardes, ces soirées, tous ces moments partagés ensemble que j'espère encore nombreux. A Elodie, Clémence, Bertrand, Jean Rémi, Jad, Julien, Jean Loup, Antoine et Suela, mes co internes d'un Club Med pas comme les autres.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
I. L'effet placebo.....	7
1. Définition.....	7
2. L'effet placebo au cours de l'histoire.....	7
II. Les déterminants de l'effet placebo.....	11
1. Le traitement.....	11
2. Le patient	12
3. Le médecin et la relation médecin malade.....	14
III. Placebo et douleur.....	17
1. Le mode d'action physiologique.....	17
2. Effet placebo réel et effet placebo perçu.....	20
MATERIEL ET METHODES	24
1. Objectif et schéma de l'étude.....	24
2. Population de l'étude.....	24
3. Déroulement de l'étude.....	24
a. <i>Le questionnaire</i>	25
b. <i>Les conditions de recueil</i>	27
4. Analyses statistiques.....	27
RESULTATS	
1. Analyse descriptive.....	29
a. <i>Caractéristiques de la population étudiée</i>	29
b. <i>Patient, médecin et médicament</i>	30
2. Analyse de corrélation.....	34
3. Analyse en composante principale.....	35
4. Analyse univariée.....	35
5. Analyse multivariée.....	36
DISCUSSION	38
1. Résultats principaux.....	44

2. Validité interne.....	44
3. Validité externe.....	45
4. Placebo et éthique.....	46
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	50
ANNEXES.....	56

Liste des Tableaux et Figures

Figure 1 : Rôle des endorphines dans l'inhibition du message de la douleur.

Figure 2 : Action dopaminergique des endorphines sur les neurones de l'aire tégumentale ventrale (ATV) et le noyau *accumbens*.

Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude et valeur ajoutée d'un traitement placebo dans la réduction de la douleur

Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude

Figure 5 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée : répartition en fonction du sexe et de l'âge

Figure 6 : Répartition des différentes classes socio-professionnelles dans la population étudiée.

Figure 7 : Etude de la relation médecin-patient au sein de la population étudiée.

Figure 8 : Proportion des patients de l'étude souffrant de douleurs chroniques et répartition de la fréquence à laquelle les patients ont recours à un traitement anti douleur.

Figure 9 : Connaissance et vision de l'effet placebo des patients de l'étude.

Figure 10 : Perception des patients vis à vis des traitements anti-douleur à base de Paracétamol.

Figure 11 : Répartition de l'estimation du délai d'action perçu par les patients après la prise de Paracétamol.

Figure 12 : Répartition de la part perçue d'effet placebo par les patients vis à vis du Paracétamol.

Figure 13 : Proportion des patients ayant déjà eu recours à l'homéopathie et estimation de son efficacité.

Figure 14 : Acceptabilité des patients vis à vis d'un placebo prescrit par leur médecin.

Figure 15 : Représentation de l'analyse en composante principale centrée sur la part perçue d'effet placebo.

Figure 16 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et l'âge des patients

Figure 17 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et la perception que les patients ont de l'effet placebo.

Figure 18 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et le sexe des patients.

Figure 19 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et l'acceptabilité des patients vis à vis de la prise d'un placebo.

Liste des abréviations

AMA : Association Médicale Américaine

ANAES : l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATV : Aire Tégumentale Ventrale

Cl⁻ : Chlore

CNRD : Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur

CSP : Catégories Socio-Professionnelles

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et de Statistiques

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

INSEE : Institut National de Statistique et des Etudes Economiques

IOM : institut Of Medicine

NSP : Ne Se Prononce pas

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

TDM : Tomo-Densito-Métrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

β : Beta

μ : Mu

INTRODUCTION

I. L'effet placebo

1. Définition

Le mot placebo vient de la verbe latin *placere* qui signifie “je plairai”.

Le placebo est défini par le dictionnaire Larousse, comme une “préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique”.

L'effet placebo, découlant de cette définition, est l'effet positif d'un traitement, médicamenteux ou non, qui n'est pas dû au principe pharmacologiquement actif de ce dernier. A l'inverse, l'effet nocebo est défini par l'ensemble des effets indésirables liés au traitement mais indépendant de son principe actif.

2. L'effet placebo au cours de l'histoire

Les premières preuves de l'existence du concept remontent au 16^e siècle avant Jésus Christ. Le papyrus Ebers, rédigé en -1550, dresse une liste de 842 prescriptions médicales en Égypte dont 700 sont reconnues comme médicaments véritables, les 100 autres étant décrites comme des substances inactives (Shapiro, 2000).

Au XVI^e siècle Montaigne analyse, l'importance de l'imagination et de la confiance dans le processus de guérison (Montaigne, *Les essais*, 1580).

Par la suite, l'écrivain anglais Robert Burton est le premier à donner une définition concrète de l'effet placebo au début du XVII^e siècle en constatant l'action positive de la confiance du malade en la personne qui le soigne (Burton, *The anatomy of melancholy*, 1628).

C'est en 1785 qu'est faite la première citation du mot « placebo » dans un dictionnaire médical anglais. L'origine de l'acceptation actuelle du placebo se situe donc à la fin du XVIII^e siècle et c'est au XIX^e que le terme entre dans le vocabulaire médical.

Le *Hooper's Medical Dictionary* (1811) le définit "comme un qualificatif donné à toute médication prescrite plus pour plaire au malade que pour lui être utile. "

A la fin du XVIII^e siècle, Haygard (1740-1827) traite cinq patients par des imitations en bois de baguettes initialement métalliques aux vertus magnétiques antalgiques (appelés tracteurs d'Elisha Perkins). Quatre des cinq patients allèrent beaucoup mieux. Dans la seconde édition de son livre publiée en 1801, il écrivait : « De ceci nous apprenons une importante leçon de médecine : la merveilleuse et puissante influence des passions de l'esprit sur l'état et les troubles du corps. Cela est trop souvent négligé dans le traitement des maladies... ».

En 1834, Armand Trousseau, pour se faire une idée sur les vertus thérapeutiques réelles des granules homéopathiques, prescrit à des patients hospitalisés dans son service de l'Hôtel-Dieu (à Paris) des pilules d'amidon ou de mie de pain, et constate que certains patients furent améliorés par cette préparation inerte, ce qui lui fit écrire : « De cette première partie de nos expériences, il est permis de conclure que les substances les plus inertes, telles que l'amidon, administrées homéopathiquement, c'est-à-dire en agissant sur l'imagination des malades, produisent des effets tout aussi énergiques que les médicaments homéopathiques les plus puissants » (Aulas, *Des illusions qui guérissent*, 1993).

A la même époque, le psychologue et pharmacien Emile Coué se fait connaître à travers le monde entier pour sa méthode d'autosuggestion positive basée sur son expérience de pharmacien : accompagner la délivrance de médicaments par des paroles réconfortantes et encourageantes améliore la réponse aux traitements. Sa méthode est basée sur l'hypothèse que toute maladie est double, produisant ses effets sur la condition physique du patient, mais aussi sur son moral. En guidant l'imagination de manière positive, il est possible de faire pencher la balance du bon côté et par là même de déterminer la guérison. Ainsi lorsqu'un malade se persuade que la guérison va se produire, celle-ci se produira si elle est possible. Si elle ne l'est pas, il pourra néanmoins obtenir par la suggestion une amélioration optimale de son état.

En 1955, le médecin Henry K. Beecher publie un article *princeps* sur l'effet placebo : au cours de la Seconde Guerre mondiale sur le front d'Italie, cet anesthésiste injecte aux blessés de guerre une solution saline à la place de morphine dont le stock est épuisé. Devant l'effet placebo antalgique constaté, il établit un protocole expérimental en double aveugle (morphine ou sérum physiologique) sur la douleur post-opératoire. Une méta-analyse de 15 essais portant sur 1 082 patients démontre un effet placebo évalué à 35 % (Beecher, 1955).

En 2001, le Psychiatre et pharmacologue Jean-Jacques Aulas, exerçant au centre hospitalier de Lyon, écrit dans « Placebo : Chronique d'une mise sur le marché », comment il a décidé de faire distribuer en pharmacie le « Lobepac Fort », premier placebo annoncé en tant que tel et

commercialisé. Lobepac étant une anagramme de placebo.

A partir des années 1960, des limitations à la placebo-thérapie sont apparues. Les principes d'autonomie et de consentement éclairé sont d'abord devenus incontournables (Lemoine, *Le mystère du placebo*, 1996). Le consentement libre et éclairé est essentiel tant dans la pratique ordinaire des soins que dans la recherche.

En effet, on peut dire que le fondement du principe d'autonomie est un principe d'autorisation: fondamentalement, la permission du patient est requise pour toute action sur sa personne, comme par exemple une intervention médicale.

Le corollaire du droit d'accepter, c'est évidemment celui de refuser: le refus autonome et informé d'un traitement, y compris vis à vis d'un traitement vital, est à respecter, les exceptions étant codifiées par le droit (maladies contagieuses, hospitalisation non volontaire). L'autre corollaire du consentement informé, c'est le devoir d'informer qui en résulte pour le médecin, avec tout ce que cela implique d'effort et d'imagination pour trouver le langage approprié.

En 2002, le consentement éclairé est inscrit dans la Loi relative aux droits du patient du 22 août.

En 2008, le code d'éthique de l'Association médicale américaine (AMA) a interdit la placebo-thérapie à l'insu du patient (*Code of medical ethics*, AMA)

Il est intéressant d'observer que l'évolution du mot et du concept de placebo a suivi l'évolution générale de la médecine.

En effet, à l'origine le placebo était un traitement administré par le médecin au patient, afin de plaire à celui-ci. Le patient n'avait pas connaissance du caractère inerte et factice du traitement. Cette prescription résultait d'une démarche propre au médecin, qu'il pensait être bénéfique pour son patient, à l'insu de ce dernier. Le médecin était le seul détenteur du savoir et décidait seul ce qu'était la meilleure prise en charge pour son patient, ce "pouvoir" étant poussé à son extrême dans le cas de la prescription d'un placebo car d'une part cela signifie qu'il estimait qu'aucun remède actif ne pouvait aider son patient et d'autre part car il pensait que l'administration d'un traitement factice améliorerait les symptômes de celui-ci, sous-entendant donc que la pathologie de son patient est en grande partie psychosomatique.

Le placebo incarnait parfaitement la dimension paternaliste de la relation médecin malade de l'époque.

De nos jours, l'effet placebo est défini comme la part d'efficacité d'un traitement inhérente au psychisme du patient. Ce sont ses attentes, son histoire, ses représentations, sa personnalité, sa relation à son médecin, aux médicaments, à sa pathologie et à la douleur qui vont plus ou moins potentialiser l'effet pharmacologique propre d'un traitement. L'effet placebo, à l'instar de l'ensemble de la médecine actuelle, est devenu une notion centrée sur le patient.

Selon les études, leurs objectifs, leur design, leurs interventions, l'évaluation de l'effet placebo varie énormément. En effet, une revue de la littérature estime en regroupant les données d'un certain nombre d'essais cliniques contrôlés disponibles, un taux moyen de réponse placebo de 30 %, avec d'importantes variations, puisque, selon les études, la réponse placebo variait de 46 à 73 % pour les patients atteints de céphalées (sauf les migraineux), de 20 à 58 % pour les migraineux, de 3 à 60 % pour les hypertendus, de 14 à 84 % pour les patients atteints de rhumatismes et 20 à 60 % pour les dyspeptiques (Haas H. *et al.*, 1959).

La littérature retient comme chiffre 30% d'effet placebo dans les études contre placebo. Ce chiffre, de par son importante variabilité est donc à considérer prudemment et l'effet placebo doit être étudié pour lui même et non systématiquement comme contrôle négatif dans le cadre d'études visant à prouver l'efficacité d'un principe actif. Néanmoins, l'importance de la variabilité de ces résultats s'explique en partie par la complexité et l'imbrication des nombreux facteurs pouvant influencer l'effet placebo.

II. Les déterminants de l'effet placebo

1. le traitement

Le premier déterminant de l'effet placebo lié à un traitement est le traitement lui-même. Ainsi, il a été démontré que chacun de ses aspects influait sur la part d'effet placebo.

En premier lieu, le nom influence la réponse liée à l'effet placebo. Dans une étude sur l'efficacité de l'Aspirine® sur les céphalées, contre placebo, les patients recevaient soit l'Aspirine dont le nom était apparent, soit de l'Aspirine sans nom apparent, soit un placebo nommé Aspirine, soit un placebo sans appellation apparente. L'efficacité du placebo nommé Aspirine était supérieure à celle du placebo sans nom apparent, bien qu'il s'agissait du même comprimé. (Branthwaite et Cooper, 1981).

La couleur semble également jouer un rôle dans l'efficacité d'un placebo. Ainsi lors d'une étude menée sur des étudiants, deux comprimés leur étaient administrés, l'un rouge et l'autre bleu. Il leur était expliqué que l'un d'eux était un sédatif et l'autre un psychostimulant, alors qu'il s'agissait en fait de deux substances inertes colorées différemment. Les étudiants rapportèrent que le comprimé rouge avait un effet psychostimulant et que le comprimé bleu avait un effet sédatif (Blackwell *et al.*, 1972).

Dans cette même étude, les patients recevant deux comprimés d'une même couleur rapportaient des effets supérieurs à ceux n'en recevant qu'un, ce qui amène à penser que l'effet placebo est également dose dépendant.

La voie d'administration n'est pas non plus sans importance. Dans une étude où le placebo était utilisé pour traiter les céphalées dues à la haute altitude (3500 mètres) après conditionnement, un groupe était pré traité par une oxygénothérapie et l'autre groupe par de l'aspirine. Par la suite, de l'oxygène placebo était administré au premier groupe et de l'aspirine placebo au second. Dans les deux cas les placebos étaient efficaces mais l'effet antalgique de l'oxygène placebo était supérieur à celui de l'aspirine placebo (Benedetti et Dogue, 2015).

De plus, une étude a montré l'efficacité supérieure d'un traitement placebo à visée antalgique administré par voie parentérale en comparaison de la voie orale, mais également que la voie intraveineuse était plus efficace que la voie intramusculaire (Godfroid, 1997).

De même, le caractère nouveau d'un traitement semble jouer un rôle. Les nouvelles spécialités ont un effet placebo supérieur aux équivalents existant déjà depuis plusieurs années sur le marché. Une revue de l'effet placebo des antidépresseurs démontre que plus le traitement (et donc son placebo) est récent, meilleure est la réponse, du traitement comme du placebo (Walsh *et al.*, 2002).

Cela a également été observé pour plusieurs médicaments ayant été analysés dans de nombreuses études similaires à des années d'intervalle. C'est notamment le cas du paracétamol dans l'arthrose (Zhang *et al.*, 2009).

Enfin, le coût d'un traitement influe sur son efficacité. Comme on peut s'y attendre, plus le coût connu du patient est élevé, plus le traitement est efficace. Ainsi, une étude américaine réalisée en 2006 sur 82 patients informait ces derniers de la sortie d'un nouveau traitement antalgique opioïde. Les patients étaient randomisés, un groupe était informé du prix de 2,50\$ par pilule et l'autre groupe d'un prix réduit de 0,10\$ par pilule. L'effet antalgique était évalué par stimulation douloureuse par choc électrique, avant et après la prise du traitement puis évaluation de la douleur sur une échelle visuelle analogique sur informatique. Les résultats montrent une efficacité de 85% dans le groupe 2,50\$ contre 60% dans le groupe à bas prix (Waber *et al.*, 2008).

2. Le patient

Si de prime abord, le patient peut être considéré comme le « récepteur passif » de son traitement, il n'en est pas moins le principal acteur et ce sont bien ses attentes, et son psychisme qui vont conditionner la réponse à un traitement. Un placebo est défini comme une substance inerte, c'est donc la réponse psycho-physiologique du patient qui lui confère sa puissance.

En effet, plusieurs théories psychologiques s'entremêlent. Le conditionnement tout d'abord, ayant une implication psychologique et physiologique et l'attente du patient.

L'attente et l'espérance qu'un patient a vis à vis d'un traitement (d'autant plus grande que celui-ci est récent, cher, gros, complexe, ou invasif) joue un rôle majeur et cette dimension est d'une grande complexité. Si elle est, pour partie, déterminée par le conditionnement (la prise d'un comprimé ayant diminué la douleur la fois précédente, on s'attend au même résultat), elle l'est également par une multitude de facteurs intrinsèques à l'individu. Les représentations culturelles, sa vision de sa pathologie, de son corps, ses peurs, sa lassitude, ses

idées reçues, l'espoir, la confiance en son médecin et bien d'autres, sont autant de déterminants de l'importance de la réponse au placebo.

La théorie du conditionnement pavlovien, largement développées par Bykov, ancien assistant de Pavlov à son Institut de Leningrad, est le domaine où les travaux expérimentaux ont été les plus nombreux et les plus rigoureux. Ils ont montré, par exemple, que l'action pharmacologique d'une substance peut être modulée, voire inversée, en fonction de certains paramètres environnementaux. C'est ainsi que Bykov a réussi, chez l'homme, à inverser les réactions physiologiques au froid et au chaud et à produire, par conditionnement, une vasoconstriction cutanée à la chaleur alors que cette réaction physiologique est normalement produite par le froid. Bien évidemment, si ce modèle de conditionnement opérant peut rendre compte d'une partie de l'effet placebo, comme il impose une association répétée entre le stimulus conditionnel et le stimulus inconditionnel, il ne saurait, en revanche, rendre compte de la survenue initiale de cet effet (Bykov, 1956).

Le phénomène de conditionnement vis à vis de la douleur revient à obtenir un effet antalgique avec un cachet mais sans principe actif, comme Pavlov obtenait la salivation des chiens grâce à une sonnerie et sans nourriture.

Le phénomène de conditionnement peut apparaître lorsqu'une personne a été pré exposée à une substance active et que cette réponse a été mémorisée. Par la suite, lorsqu'une substance inactive lui est administrée, elle peut y répondre de la même façon. Cela a été étudié chez l'être humain et les résultats montrent que l'antalgie se prête particulièrement au conditionnement (Colloca et Benedetti, 2006).

Par exemple, l'attente du patient vis à vis d'une intervention médicale et de ce qu'il en attend comme bénéfice, est un déterminant important de l'effet placebo. Dans une étude portant sur les effets de l'exercice en condition aérobie sur la capacité physique, les patients à qui le médecin avait indiqué qu'ils se sentiraient mieux après cette séance, rapportent une amélioration de leur bien-être alors qu'ils ont, en réalité, une amélioration de leurs capacités aérobies similaire au groupe de patients à qui le médecin n'avait donné aucune information et qui ne rapporte pas d'amélioration de leur bien-être (Desharnais et *al.*, 1993).

De façon similaire, des patients qui ont reçu du café décaféiné mais à qui on a expliqué qu'ils allaient recevoir du café normal (c'est à dire 100% d'attente de caféine), montrent une augmentation de leur fréquence cardiaque, de leur pression artérielle et de leur vigilance par

rapport au groupe de participants à qui on a expliqué qu'ils allaient recevoir soit du café décaféiné ou normal (c'est à dire uniquement 50% de chance de recevoir de la caféine) (Kirsch *et al.*, 1988).

De plus, le fait de savoir qu'un traitement va être administré semble également être important. En effet, dans une étude portant sur l'analgésie post opératoire, l'administration cachée de la morphine par voie parentérale a entraîné un effet plus lent du soulagement de la douleur que lorsque les patients connaissaient le moment où la morphine était administrée, ce qui signifie que le soulagement initial et rapide de l'analgésique est en partie dû à une réponse à l'effet placebo. De la même façon, lorsque les patients connaissent le moment de l'arrêt de la morphine, ils identifient un retour rapide de la douleur contrairement aux patients qui n'ont pas connaissance de cet arrêt (Colloca *et al.*, 2004).

3. Le médecin et la relation médecin malade

En miroir du conditionnement et des attentes du patient, se trouvent le médecin et sa façon d'influer sur la relation avec son patient. La confiance que le patient a en son médecin détermine l'importance qu'il accorde à son avis et si cela aboutit à une amélioration de son état, c'est un cercle vertueux qui s'installe. La confiance du patient en son médecin fait elle aussi appelle à un mécanisme de conditionnement. C'est pourquoi l'attitude du médecin est si importante.

Le premier point essentiel, comme le souligne la loi sur le droit des patients (Loi du 4 mars 2002), réside dans l'information du patient. Il a été démontré que le fait même d'informer le patient améliorerait son état.

Cela a été prouvé dans un contexte particulièrement anxiogène qu'est celui d'une intervention chirurgicale. Des médecins ont voulu évaluer l'incidence éventuelle de la visite préopératoire de l'anesthésiste sur les suites opératoires du patient. Le groupe témoin recevait, comme de coutume, la visite de l'anesthésiste, limitée à un examen impersonnel et à un interrogatoire succinct. L'autre groupe, lui, était informé de façon très détaillée par le médecin des caractéristiques de la douleur post-opératoire, du rôle joué par certains paramètres physiologiques - telles les contractions musculaires - dans son apparition et des moyens simples de l'éviter, comme la relaxation par exemple. L'anesthésiste leur donnait également l'assurance qu'ils recevraient immédiatement un antalgique en cas de besoin. Les résultats de cette étude sont probants: les patients qui avaient bénéficié d'une visite informative et

personnalisée consommèrent moitié moins d'antalgiques et purent quitter l'hôpital, en moyenne, deux jours plus tôt que les autres (Egbert, 1964).

La part d'amélioration après information d'un patient est probablement de causes multiples. L'information en elle-même pouvant permettre d'apporter des réponses et donc de diminuer l'anxiété liée à l'inconnu ou aux idées préconçues. Mais on peut également penser que le fait même de prendre du temps avec son patient, et ce quel que soit le contenu du discours prodigué, ait un effet bénéfique, s'inscrivant dans une attitude globale de respect et de bienveillance.

Ainsi un médecin de famille de Southampton, K.-B. Thomas, choisit dans sa clientèle 200 patients qui se plaignaient de douleurs abdominales chroniques, 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 ayant bénéficié de la consultation « positive » présentaient une évolution spontanément favorable et se sentaient mieux contre 39 % de ceux de l'autre groupe (Thomas, 1987).

De même, une étude récente a analysé l'effet placebo chez des patients atteints de la maladie du côlon irritable. Il s'agit d'une maladie chronique dont les symptômes sont des troubles fonctionnels intestinaux caractérisés par des douleurs abdominales chroniques et une alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation. Au total 262 patients ont été inclus et randomisés en trois bras. Le premier était mis sur liste d'attente, afin d'évaluer l'évolution naturelle des symptômes sans intervention. Le second groupe recevait un traitement placebo seul et le troisième groupe recevait le placebo et consultation dite « chaleureuse, empathique, confiante et réconfortante ». Les critères d'évaluation étaient l'amélioration globale, l'amélioration des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Pour chacun des trois critères, il existe une amélioration statistiquement significative dans le groupe placebo par rapport au groupe contrôle mais également dans le groupe ayant bénéficié d'une consultation de soutien en plus du placebo par rapport au groupe ayant reçu un placebo seul (Kaptchuk *et al.*, 2008).

L'observation est semblable lorsqu'on s'intéresse au contenu du discours. Un médecin septique quant à l'efficacité d'un traitement diminue la réponse placebo du patient vis à vis de ce même traitement. Un essai clinique réalisé dans le traitement de la douleur après extraction d'une dent de sagesse, montre qu'un médecin qui doute de l'efficacité antalgique de son traitement obtient une réponse placebo statistiquement moindre que celui qui ne doute pas (Gracely *et al.*, 1985).

Enfin, il semble que le fait d'impliquer le patient dans la démarche de choix de son traitement, de le faire participer à l'établissement de son projet de soins influence la réponse au traitement. C'est ce que montre une étude menée sur 61 patients, randomisés en deux groupes. Le premier pouvait choisir entre deux β -bloquants quant au second, un β -bloquant leur était attribué. Tous les traitements administrés étaient en fait des placebos. La réponse dans le groupe ayant choisi son traitement était supérieure. De plus, les effets secondaires étaient plus nombreux dans le groupe au traitement attribué, c'est l'effet nocebo (Bartley *et al.*, 2016).

Il apparaît alors à quel point les facteurs influençant la réponse placebo font appel à la subjectivité à la fois du médecin lui-même (croyance ou non en un traitement), de celle inhérente à la relation qu'il entretient avec son patient, et dans une large mesure, à la subjectivité multiple et complexe du patient, vis à vis du médecin, de sa pathologie, et des traitements. En effet, on comprend instinctivement que l'effet placebo est plus important et facilement mesurable dans le syndrome dépressif majeur que dans la cicatrisation. Il est d'autant plus évident et important qu'il est étudié dans le cadre d'une pathologie à composante subjective. C'est pourquoi le lien entre l'effet placebo et la douleur est si important.

III. Placebo et douleur

Soulager la douleur fait partie des premiers devoirs d'un médecin vis à vis de son patient. Les recommandations éditées par la Haute Autorité de Santé (HAS) sont fréquemment remises à jours, et les stratégies de plus en plus adaptées à l'âge et/ou à la pathologie des patients. Par exemple, le PICADOL® est une solution contenant uniquement 24% de saccharose (sans principe pharmacologiquement actif), administré au moyen d'une tétine et indiqué dans le traitement de la douleur d'intensité modérée (0 à 4 sur l'échelle Evendol) chez le nourrisson de 0 à 4 mois. Le mécanisme d'action est double : le phénomène de succion d'une part et l'effet propre du sucre d'autre part, agissent en synergie et provoquent un état de bien être. Le PICADOL® est considéré comme un antalgique de palier I, au même titre que le Paracétamol (Classification des antalgiques selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), **Annexe 1**).

1. Mode d'action physiologique

En 1978, le neuroscientifique Jon Levine apporte le premier élément de la biologie du placebo. Levine et ses collègues administrent de la solution saline hypertonique comme antalgique en post opératoire de chirurgie dentaire. Un tiers des patients rapportaient une réduction significative de la douleur. Par la suite, les chercheurs ajoutent de la naloxone chez les patients répondeurs au placebo. La naloxone est un antagoniste des opioïdes qui bloque l'action de la morphine et ses dérivés en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau cérébral. Ils observèrent alors une récurrence de la douleur chez les patients répondeurs à l'antalgique placebo. Ils montrèrent alors, de façon indirecte, que l'effet placebo avait un support physiologique, pouvant être inhibé biochimiquement et que celui-ci passait probablement par la stimulation de la voie opioïde au même titre que la morphine (Levine *et al.*, 1978).

L'étude de Levine est révolutionnaire car, pour la première fois, cela suggère que les patients n'imaginent pas la diminution de leur douleur après la prise d'un placebo. Les effets antalgiques d'un placebo résultent d'un changement physiologique, donc mesurable, et médié par la libération dans le cerveau, d'opioïdes endogènes que sont les endorphines.

Par la suite, cette observation a été renforcée et étoffée.

Une étude *in vivo* et fonctionnelle utilise la Tomographie par Emission de Positons (TEP-TDM) et un radio-traceur sélectif des récepteurs μ -opioïdes, le carfentanil, se fixant sur les récepteurs μ -opioïdes disponibles. L'étude montre que l'administration d'un placebo diminue

la fixation du radio-traceur et que cette diminution est corrélée à la diminution de la douleur (Zubieta *et al.*, 2005).

De plus, une étude a montré que la concentration d'opioïdes endogènes dans le liquide céphalo-rachidien est plus haute chez les patients répondeurs à l'effet placebo que chez les patients non répondeurs (Lipman *et al.*, 1990).

Par ailleurs, il a été prouvé qu'en plus d'agir directement sur le circuit de la douleur, l'activation du système opioïde par la placebo influe directement sur le centre respiratoire et induit un phénomène de dépression respiratoire (Benedetti *et al.*, 1999) et qu'il agit également comme réducteur de l'activité β -adrénergique cardiaque (Pollo *et al.*, 2003).

Une étude plus récente, parue dans Science, également basée sur l'imagerie fonctionnelle par TEP-TDM, a montré que l'administration de morphine ou d'un placebo stimule la même zone neuro anatomique du cerveau : le gyrus cingulaire antérieur (Petrovic *et al.*, 2002).

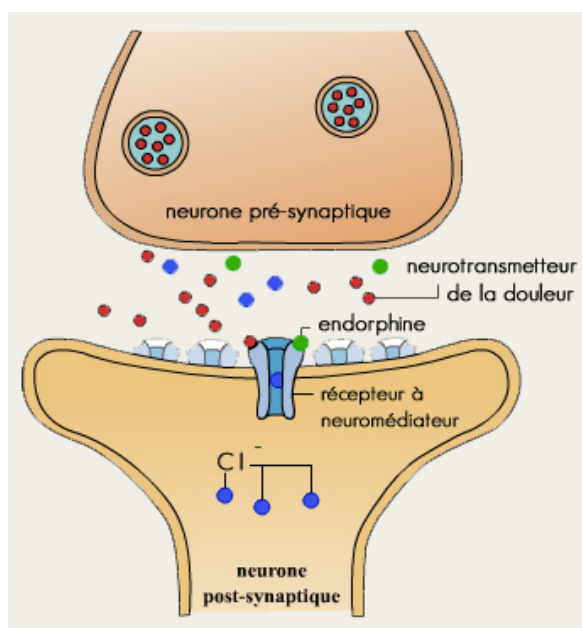


Figure 1 : Rôle des endorphines dans l'inhibition du message de la douleur.

Les endorphines sécrétées par le thalamus agissent comme des inhibiteurs compétitifs des neurotransmetteurs de la douleur en se fixant sur le même récepteur. Leur action est inverse puisqu'elle déclenche une entrée massive d'ion Cl^- dans le neurone post synaptique qui se retrouve alors hyperpolarisé donc non excitable et ne transmettra donc pas le message de la douleur.

Lors de la prise d'un traitement (placebo ou non), le thalamus active la sécrétion d'endorphine qui va se fixer sur les récepteurs du neurone post synaptique et diminuer l'intensité du message de la douleur. (<http://leplacebo.unblog.fr>)

Une autre voie est mise en action lors de l'administration d'un placebo : la voie dopaminergique et en particulier dans la région du noyau *accumbens*.

Dans le noyau *accumbens*, l'activation de la voie μ -opioïdes induite par le placebo est significativement liée avec la diminution de l'intensité de la douleur et son implication dans les troubles de l'humeur liés aux douleurs chroniques. La région du noyau *accumbens* est riche à la fois en dopamine et en récepteurs μ -opioïdes, tous deux impliqués dans la régulation de la réponse à la douleur mais aussi au stress (Gear *et al.*, 1999; Horvitz, 2000; Zubieta *et al.*, 2003), dans le circuit de la récompense naturelle (Berridge et Robinson, 1998;

Will *et al.*, 2003) mais également dans le cas des abus de drogue. (Unterwald, 2001; Volkow *et al.*, 2004). De plus, des études ont montré que l'administration de placebo augmentait la concentration de dopamine dans les synapses du striatum chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et apportait donc une amélioration clinique (De la Fuente-Fernández *et al.*, 2001).

Il a été démontré que l'administration d'un placebo se traduisait physiologiquement par la sécrétion de neurotransmetteurs agissant à la fois sur le centre de la douleur, l'humeur et le phénomène de récompense analogue à celui mis en jeu lors de l'abus de drogue, et par ailleurs, que le psychisme propre à chaque individu, influait sur sa sensibilité ou non au placebo en fonction de ses attentes, et de son conditionnement. Il devient remarquable de pouvoir faire le lien entre les deux.

En effet, une équipe a montré que la réponse au placebo est plus importante chez un patient qui a été conditionné (Amanzio et Benedetti, 1999) mais surtout que le mécanisme de conditionnement détermine les changements induits par le placebo dans les processus physiologiques inconscients tels que la sécrétion d'hormones (Benedetti *et al.*, 2003) ou bien encore la réponse immunitaire (Goebel *et al.*, 2002).

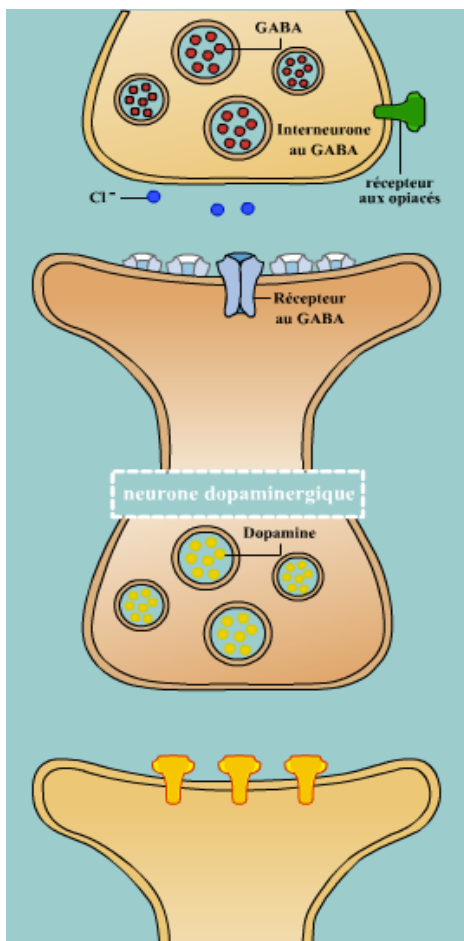


Figure 2 : Action dopaminergique des endorphines sur les neurones de l'aire tégmentale ventrale (ATV) et le noyau *Accumbens*.

L'aire tégmentale ventrale et le noyau *Accumbens* forment le circuit de la récompense. La dopamine est un des neurotransmetteurs intervenant dans la communication entre ces deux zones. Elle est sécrétée par les neurones de l'ATV et provoque un sentiment de satisfaction.

Le schéma ci-contre présente deux synapses consécutives au niveau de l'ATV. Le premier neurone (interneurone au GABA) est spécifique de l'ATV. Le neurone central est dit dopaminergique. Le dernier neurone quant à lui est capable de réagir à la présence de dopamine.

Quand la molécule de beta-endorphine vient se fixer sur le récepteur aux opiacés du premier neurone, celui-ci ne sécrète qu'une faible dose du neurotransmetteur GABA.

Le canal au chlore du neurone post synaptique ne s'ouvrira donc que peu de temps et le neurone sera faiblement polarisé et donc excité: il sécrètera beaucoup de dopamine qui par une cascade d'événements biologiques générera une sensation de bien-être (<http://leplacebo.unblog.fr>).

2. Effet placebo réel et effet placebo perçu

Dans la plupart des études sur l'effet placebo, le critère d'évaluation est la douleur. On comprend aisément que l'importante part de subjectivité dans la perception de la douleur en fait le terrain d'étude de prédilection. Une des dimensions souvent associée à l'effet placebo est la notion de « manipulation » inhérente aux déterminants que sont les phénomènes de conditionnement, de suggestion et d'attente. C'est pourquoi le placebo semble en contradiction avec la notion d'autonomie et le devoir d'information libre et éclairée envers le patient.

Une étude menée aux Etats Unis a montré que 50% des médecins internistes et rhumatologues prescrivent des traitements dont ils estiment ne pas avoir d'effet spécifique sur la pathologie de leur patient (placebo impurs). Il devenait donc nécessaire d'étudier l'effet placebo en toute transparence vis à vis des patients, afin de respecter le principe d'autonomie et de consentement libre et éclairé.

Plusieurs études au cours desquelles un placebo est administré au patient et présenté comme tel, montrent la persistance de l'efficacité du placebo. Selon les auteurs, le médecin peut tirer avantage de l'apprentissage des mécanismes intervenant dans l'effet placebo pour réduire leur prescription de médicament. Par exemple, un médecin peut prescrire un traitement contre la douleur fait de l'association de deux pilules : l'une contient un principe actif, l'autre un placebo sans que le patient ne sache qui est qui. Une équipe a révisé 22 articles basés sur ce design d'étude, dans le cadre de pathologies comme l'insomnie, les maladies auto-immunes ou la douleur. Ils concluent que cette approche aurait le potentiel de réduire les effets secondaires, les problèmes de dépendance, et réduire le coût des prescriptions (Colloca *et al.*, Pain, 2016).

L'équipe qui avait montré qu'une consultation positive améliorait la réponse au placebo dans le cadre du syndrome du côlon irritable en 2008, a, par la suite, dans cette même indication, voulu évaluer l'effet placebo en toute transparence. En 2010, ils mènent une étude sur 80 patients atteints du syndrome de l'intestin irritable, randomisés en deux bras. Le premier bras recevait une pilule placebo présentée comme « une pilule placebo faite d'une substance inerte, ayant prouvé son efficacité sur le syndrome du côlon irritable dans une étude précédente par des mécanismes psycho physiologiques ». Le deuxième bras ne recevait pas de traitement mais bénéficiait également d'une consultation de qualité similaire. Les résultats montrent une amélioration globale significative dans le groupe placebo (évaluée par la *Global Improvement*

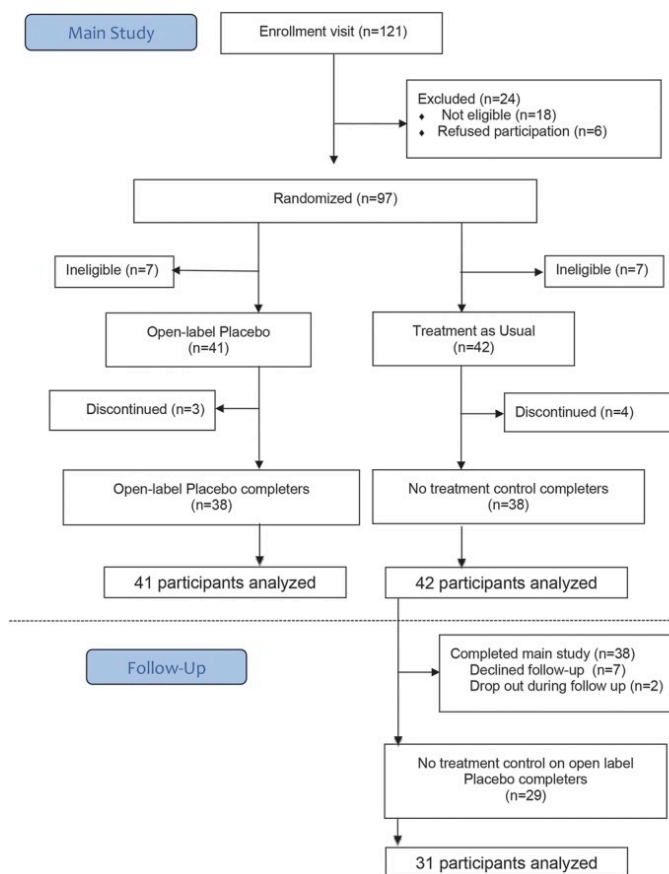
Scale), ainsi qu'une diminution de la sévérité des symptômes (évaluée par la *Symptom Severity Scale*), (Kaptchuk *et al.*, 2010).

Il apparaît donc que la connaissance du placebo par le patient n'entrave pas son efficacité. Il s'agit là d'un premier élément de réponse à la vaste question éthique que pose la prescription d'un placebo.

Un autre des aspects qui interpelle dans la démarche de prescrire un placebo est de priver le patient d'un traitement pharmacologiquement actif. C'est pourquoi, très récemment une étude a évalué l'efficacité d'un traitement placebo dit « ouvert » (le patient sait qu'il reçoit un placebo) en complément du traitement de référence (contenant donc un principe actif). Ils ont étudié ce phénomène dans le cadre d'une pathologie fréquente et constituant un problème de santé publique: les lombalgies chroniques (Carvalho *et al.*, 2016).

Ainsi, 97 patients présentant des lombalgies depuis plus de trois mois ont été inclus après validation par un médecin spécialiste de la douleur. Les patients ont été randomisés en deux bras. Le premier bras recevait le traitement de référence seul, le second se voyait administrer le traitement de référence ainsi qu'un placebo présenté comme tel au patient, en toute transparence. Les deux bras ont été traités durant trois semaines. Le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur, au moyen d'une autoévaluation sur une échelle numérique de 0 à 10. Un autre critère de jugement était une échelle d'invalidité (*Roland–Morris Disability Questionnaire*). Après les trois premières semaines de traitement et l'évaluation, le bras ayant reçu le traitement de référence seul durant la première phase a également reçu le placebo en plus du traitement de référence, pour trois nouvelles semaines.

a



b

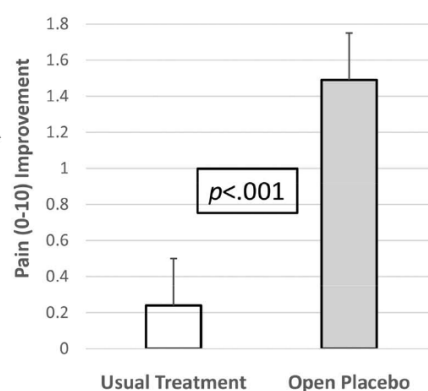


Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude (a) et valeur ajoutée d'un traitement placebo dans la réduction de la douleur (b) (Carvalho *et al.*, 2016).

Les résultats montrent une supériorité de l'association placebo ouvert et traitement de référence à la fois sur l'évaluation de la douleur ($p < 0,001$) et sur l'aspect invalidant des lombalgies ($p < 0,001$). De plus, le bras ayant reçu le traitement de référence seul lors de la première phase a montré une réduction significative de la douleur et de l'invalidité après addition d'un placebo ouvert.

Ces études montrent qu'il existerait un réel intérêt à prescrire, en toute transparence, un traitement placebo à visée antalgique chez les patients atteints de douleurs chroniques abdominales ou dorsales. Il s'agit là d'indications restreintes et bien définies, cependant de nombreuses études sur la prescription ouverte du placebo comme antalgique sont en cours et les premiers rapports de bonne pratique, aux Etats Unis par exemple, commencent à légitimer son utilisation (*Relieving Pain in America, Institute of Medicine of the National Academies (IOM), 2011*)

Une étude qualitative sur la prescription d'une placebo thérapie vue par les médecins et par

les patients de médecine générale a montré d'une part que les patients avaient un avis globalement positif vis à vis de la placebo thérapie à condition qu'elle soit adaptée au cas par cas et d'autre part, qu'environ 50% des praticiens la pratiquent déjà (Panier R., « *De l'acceptabilité éthique et pratique à l'usage de la placebo-thérapie en médecine générale à Bruxelles* », 2015).

L'importance de l'effet placebo dans la prise en charge de la douleur est largement prouvée. En faisant tomber une première barrière éthique qu'est le respect d'un consentement libre et éclairé du patient, ces récentes études nous amènent à nous interroger sur un éventuel cadre de prescription. Le peu de travaux disponibles à ce sujet laissent à penser qu'une majorité de patient n'y seraient pas opposés.

Emergent alors deux questions: premièrement quelles sont les indications dans lesquelles il pourrait être prescrit. Il s'agit là d'une problématique complexe dont une ébauche de réponse serait une balance bénéfice – risque toujours favorable au patient.

Deuxièmement, pour quel patient, considéré indépendamment de sa pathologie, une placebo thérapie pourrait-elle être bénéfique? Lorsqu'on les interroge, l'importance d'une adaptation au cas par cas ressort comme une condition majeure. Afin de mieux appréhender quelle perception les patients ont de l'effet placebo, et puisque celle-ci conditionne en partie la réponse au traitement (mécanisme d'attente), il semble intéressant d'évaluer quelle est la part d'effet placebo perçue par les patients de médecine générale, et ce particulièrement vis à vis des traitements antalgiques.

MATERIEL ET METHODES

1. Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal était d'étudier la part perçue d'effet placebo par les patients de médecine générale vis à vis du Paracétamol. Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, descriptive, quantitative et multicentrique. Elle a été réalisée en Ile de France, du 20 Novembre 2016 au 20 Mars 2017.

2. Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient d'être majeur, de consulter un médecin généraliste exerçant dans un cabinet et d'accepter de répondre au questionnaire.

Concernant une enquête descriptive, le nombre de sujets nécessaires dépend de trois facteurs :

- Le pourcentage attendu de sujets présentant le caractère recherché (p), et sa différence par rapport à 100% (q),
- La précision souhaitée pour ce pourcentage « i »,
- Le risque « α »

Le nombre de sujets nécessaires (n) est donné par la formule :

$$n = (\epsilon\alpha^2 \times p \times q) / i^2 \text{ (avec } \epsilon\alpha = 1.96 \text{ pour un risque } \alpha \text{ fixé à 5\%).}$$

En ce qui concerne le « p », n'ayant aucune idée a priori de sa valeur en l'absence de littérature à ce sujet, il est conseillé de prendre $p = 0.5$. On se place ainsi dans les conditions les plus contraignantes. Le nombre de sujets devient alors, pour une précision « i » de 5% :

$$n = (1.96^2 \times 0.5 \times 0.5) / 0.05^2 = 384$$

Un nombre d'au moins 300 questionnaires recueillis paraîtrait satisfaisant.

Au total 500 questionnaires ont été imprimés et distribués, dans l'idée d'en récupérer au moins 300.

3. Déroulement de l'étude

Le critère principal de jugement était la part perçue d'effet placebo vis à vis du Paracétamol.

Afin de pouvoir comparer les réponses, il était précisé le nom des traitements : DAFALGAN®, DOLIPRANE®, EFFERALGAN® et Paracétamol.

De plus, le dosage ainsi que la galénique étaient spécifiés : 1000mg en gélule ou comprimé. Le choix du dosage est en accord avec les doses recommandées pour un adulte de plus de 50 kg. Par ailleurs, concernant la galénique, nous avons écarté les formes dont la pharmacocinétique n'était pas comparable à la forme de référence. Ainsi, les formes oro-dispersibles, effervescentes, suppositoires, sirops et intraveineuses étaient exclues, tout comme les associations médicamenteuses comportant du paracétamol.

a. Le questionnaire (Annexe 2)

Le questionnaire était anonyme, comportait 17 questions dont 16 à choix multiples et une question ouverte.

La présentation du travail de thèse constituait l'introduction, suivie d'une définition de l'effet placebo afin que les patients puissent répondre au questionnaire de façon éclairée.

Les autres critères étudiés étaient d'une part ceux susceptibles d'être en lien avec le critère principal et d'autre part des éléments pouvant permettre de discuter les résultats.

- 1) Etre un homme ou une femme
- 2) L'âge: exprimé en valeur absolue
- 3) Le statut socio-professionnel: les catégories choisies étaient celles définies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). De plus une catégorie intitulée « Personnel médical ou paramédical » a été ajoutée. En effet, il est possible que le fait d'être un professionnel de santé change la perception que l'on peut avoir de l'effet placebo dans un sens comme dans l'autre.
- 4) L'existence ou pas d'un médecin traitant
- 5) La confiance en son médecin traitant était évaluée au moyen de l'échelle de Wake Forest (**Annexe 3**) adaptée en français (Sixou P., « *Vers un outil de mesure de la confiance du patient envers son médecin généraliste. Validation de l'adaptation culturelle française de l'échelle de confiance de Wake Forest* », 2016) (**Annexe 4**), constituée de dix questions aux

réponses fermées, à 5 choix allant de « Pas d'accord » à « Tout à fait d'accord ». Dans le score original, 2 des 10 questions sont formulées négativement. Pour les besoins de l'étude, elles ont été reformulées afin de pouvoir générer un score total des 10 questions interprétable. Les items étaient retranscrits en équivalent numérique de la façon suivante :

- Pas d'accord = 1
- Plutôt pas d'accord = 2
- Neutre = 3
- Plutôt d'accord = 4
- Tout à fait d'accord = 5

Le score final est alors compris entre 10 et 50, 10 reflétant les gens n'ayant pas du tout confiance en leur médecin traitant et à l'inverse, 50 correspond aux patients ayant une totale confiance en leur médecin.

De plus, le dixième et dernier item du score intitulé « Globalement, vous avez une confiance totale en votre médecin traitant », a également été considéré en tant que tel, indépendamment du score.

6) La connaissance ou non de l'existence et de la définition de l'effet placebo.

7) La part perçue d'effet placebo était évaluée en intervalles de 10%, considérant que 100% correspond à l'efficacité du traitement. Ainsi, la part perçue d'effet placebo est équivalente à :

$100\% - \text{efficacité attribuée au principe actif pharmacologiquement} = \text{part d'effet placebo}.$

8) Le fait de souffrir de douleur chronique, c'est à dire l'existence de douleurs d'une même zone durant plus de trois mois, de façon continue ou discontinue, selon la définition de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, 1999) et pouvant influencer sur le patient, son rapport à la douleur, au médicament, à lui même.

9) La fréquence de consommation d'antalgique :

- Au moins un fois par jour
- Au moins une fois par semaine
- Au moins une fois par mois
- Moins d'une fois par mois

10) Le fait de trouver qu'il existe ou non une différence d'efficacité entre le DAFFALGAN ®, le DOLIPRANE ®, l'EFERALGAN ®, et le Paracétamol, pour une même dose et une galénique identique.

11) Le délai d'efficacité après la prise de l'un de ces traitements (premiers effets bénéfiques ressentis), exprimé en intervalles de 10 minutes:

- de 0 à 10 minutes
- de 11 à 20 minutes
- de 21 à 30 minutes
- de 31 à 40 minutes
- de 41 à 50 minutes
- de 51 minutes à 1 heure
- supérieur à 1 heure

12) Le fait d'accepter ou non, la prescription d'un placebo comme antalgique si celui-ci était prescrit par le médecin traitant, soit seul, soit en deuxième intention, soit en association avec un autre traitement.

13) La perception positive, neutre ou négative vis à vis de l'effet placebo

14) Le fait d'avoir déjà eu recours à l'homéopathie, dans quelle indication et le fait d'avoir ou non ressenti une efficacité.

b. Les conditions de recueil

Les questionnaires étaient distribués dans la salle d'attente de plusieurs médecins généralistes, deux des cabinets étaient situés à Paris, un à Meaux.

Les patients plaçaient les questionnaires une fois remplis dans une boîte, relevée par la suite par le médecin, ou le rendaient directement au médecin.

4. Analyses statistiques

Dans un premier temps nous avons réalisé une analyse descriptive des résultats.

Puis dans un second temps, nous avons effectué une analyse statistique à la recherche d'une corrélation entre les différents critères. Pour cela nous avons utilisé le coefficient « r » de corrélation de Pearson, adapté aux valeurs linéaires.

Par la suite, nous avons fait une analyse en composante principale focalisée sur la part de l'effet placebo perçue, afin de chercher un lien spécifique entre le critère principal et les autres.

Enfin, nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée. Dans cette seconde partie, l'analyse multivariée a été réalisée en modèle de régression linéaire avec le critère principal en tant que variable quantitative continue puis en tant que variable catégorielle dichotomisée par sa moyenne.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R© Version 3.2.3, et la mise en forme des résultats grâce au logiciel GraphPad Prism© Version 6.0.

RESULTATS

Au total, 500 questionnaires ont été distribués entre le 20 Novembre 2016 et le 20 Mars 2017. 409 questionnaires ont été récupérés, dont 37 étaient incomplets et ont donc été exclus.

Au total 372 questionnaires ont finalement été inclus.

Le taux de réponse au questionnaire de l'étude a été de 82%, dont 9% n'étaient pas exploitables. Finalement, 74% des questionnaires ont pu être inclus.

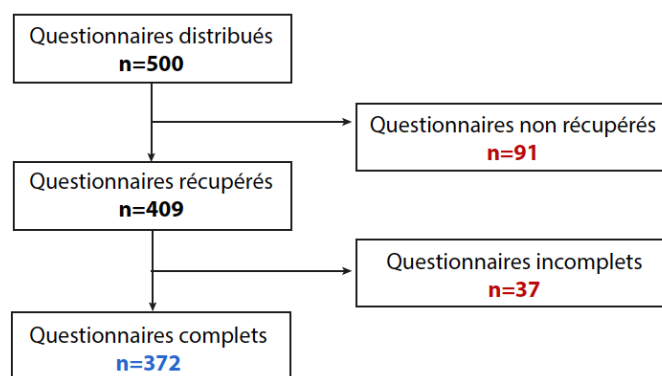


Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude

1. Analyse descriptive (Annexe 5)

a. Caractéristiques de la population étudiée

Au total, 62,9% (234) des personnes interrogées étaient des femmes, et 37,1% (138) étaient des hommes (**Figure 5a**). L'âge médian était de 44 ans ; [32 ; 60], IC95(39-49) (**Figure 5b**).

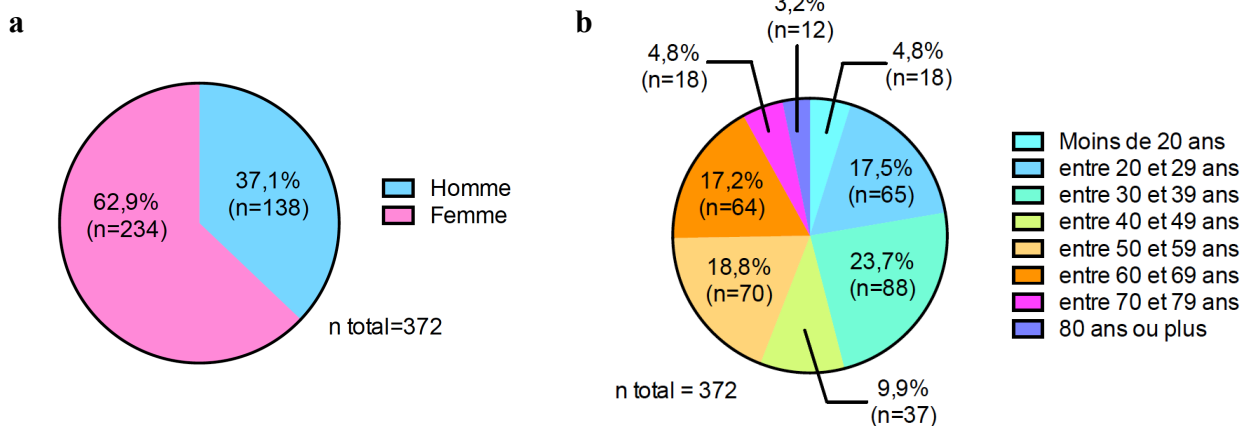


Figure 5 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée : répartition en fonction du sexe (a) et de l'âge (b)

Concernant les catégories socio-professionnelles, 31,2% (116) étaient des cadres ou professions intellectuelles supérieures, 22% (82) exerçaient des professions intermédiaires, 15,3% (57) étaient retraités, 8,9% (33) étaient employés, 8,9% (33) étaient étudiants, 5,1% (19) exerçaient des professions médicales ou paramédicales, 4,8% (18) étaient artisans, commerçants ou chefs d'entreprise, 1,1% (4) étaient ouvriers. Enfin, 2,7% (10) exerçaient une autre profession ou étaient sans emploi (**Figure 6**).

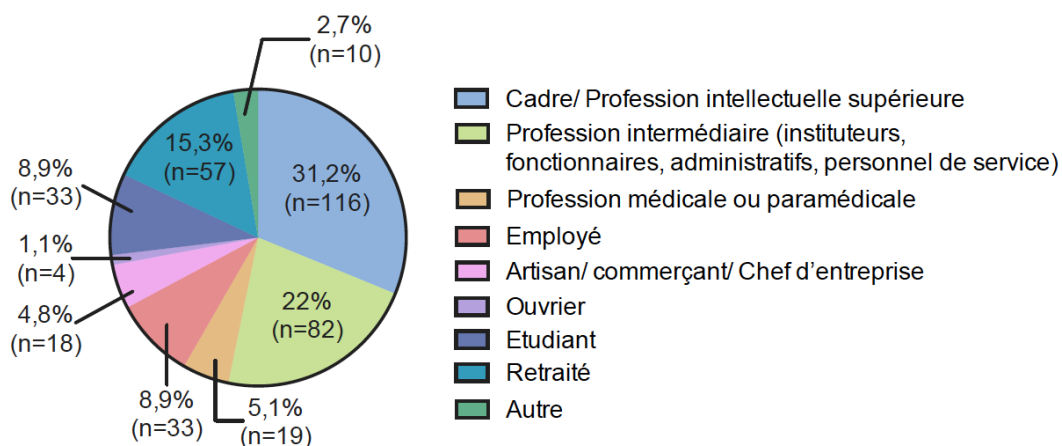
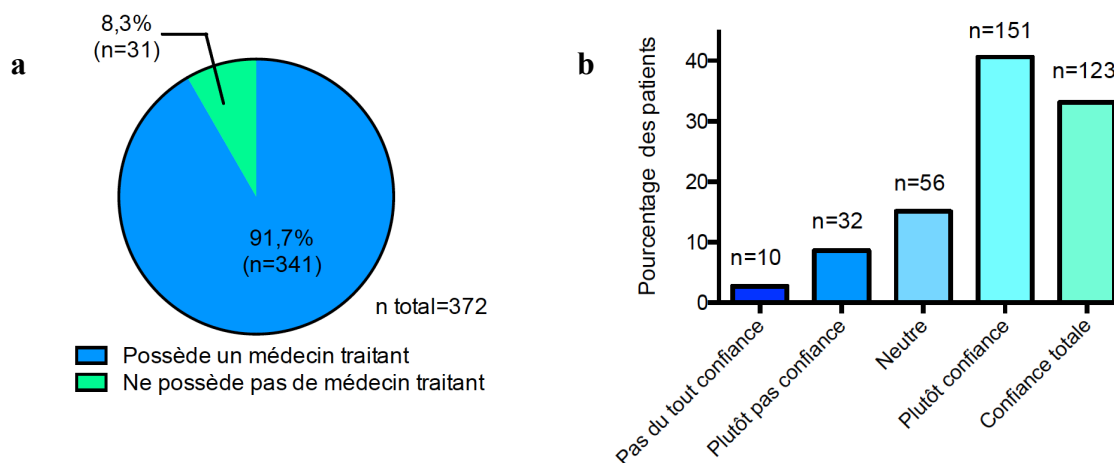


Figure 6 : Répartition des différentes classes socio-professionnelles dans la population étudiée.

b. Patient, médecin et médicament

Parmi les personnes interrogées, 91,7% (341) avaient un médecin traitant (**Figure 7a**). Les patients avaient plutôt confiance en leur médecin traitant, à hauteur de 40,6% (151), tandis que 33,1% (123) ont une totale confiance en leur médecin. En revanche, 15,1% (56) ont un avis neutre à ce sujet, et 8,6% (32) n'ont plutôt pas confiance en leur médecin traitant. Enfin, 2,7% (10) ne lui accorde aucune confiance (**Figure 7b**).

La médiane du score de Wake Forest est de 42; [37 ; 47,75], IC95(41-43) (**Figure 7c et Annexe 6, 7**). La valeur maximale du score de Wake Forest pouvant être obtenue étant de 50.



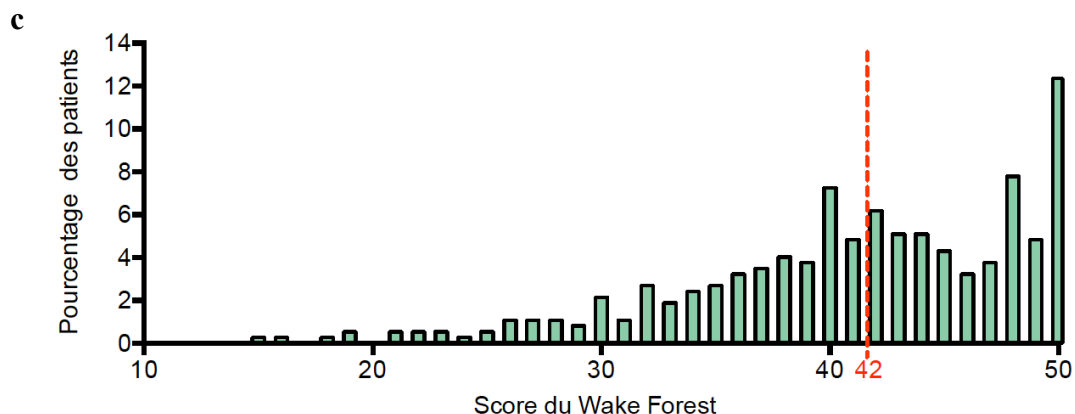


Figure 7 : Etude de la relation médecin-patient au sein de la population étudiée. (a) Proportion des patients déclarant avoir un médecin traitant, (b) auto-évaluation simplifiée de la confiance du patient en son médecin, (c) évaluation de la confiance du patient en son médecin évalué par le score de Wake Forest.

Il apparaît que 36,8% (137) des patients souffrent de douleurs chroniques (**Figure 7a**) et que 8,1% (30) prennent des traitements antalgiques quotidiennement, 12,4% (46) en prennent au moins une fois par semaine, 32% (119) y ont recours au moins une fois par mois, enfin, 47,6% (177) en consomment moins d’une fois par mois (**Figure 8b**).

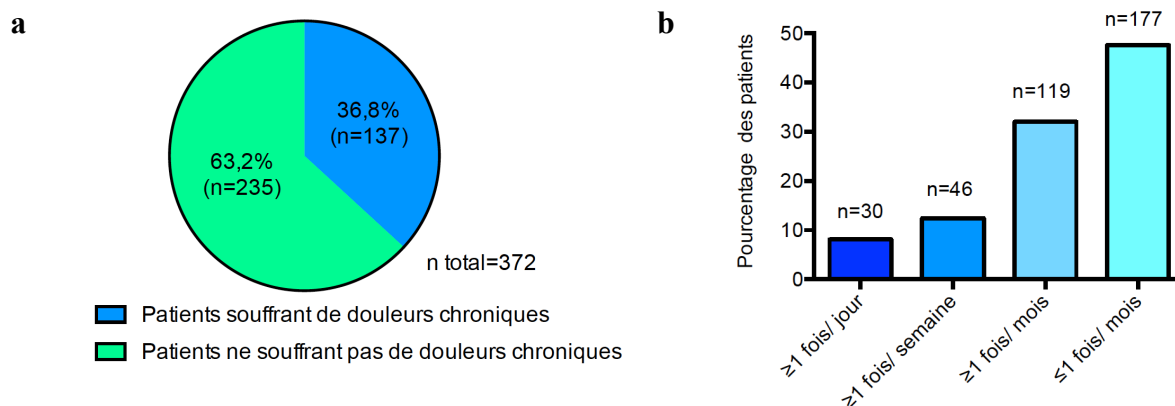


Figure 8 : Proportion des patients de l’étude souffrant de douleur chroniques (a) et répartition de la fréquence à laquelle les patients ont recours à un traitement anti douleur (b).

La grande majorité des patients interrogés, soit 96% (357), considérait savoir ce qu’est l’effet placebo avant de remplir ce questionnaire (**Figure 9a**). De plus, 39,5% (147) des patients interrogés ont une perception positive de l’effet placebo, 46,5% (173) n’ont pas d’avis et 14% (52) en ont une vision négative (**Figure 9b**).

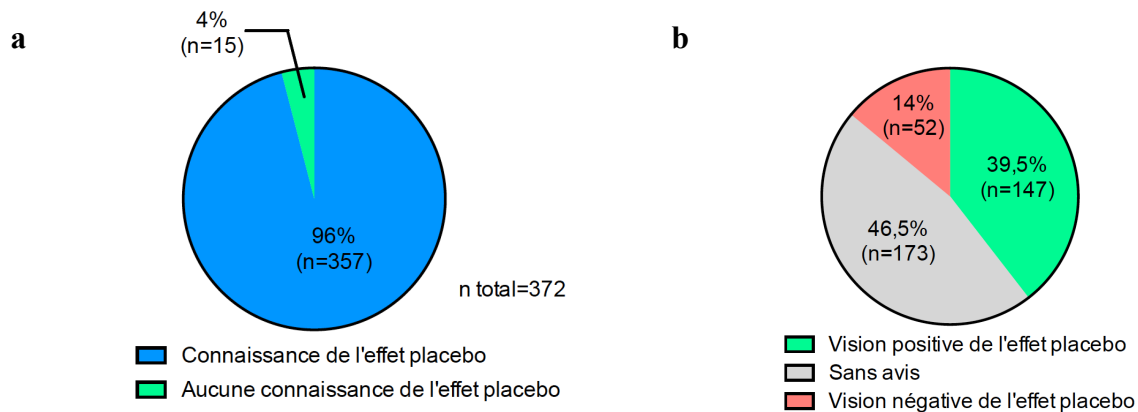


Figure 9 : Connaissance (a) et vision (b) de l'effet placebo des patients de l'étude.

En ce qui concerne la perception que possèdent les patients vis-à-vis des traitements anti-douleur, 19,9% (74) pensent qu'il existe une différence d'efficacité entre les différentes spécialités de Paracétamol 1g per os comprimé ou gélules (**Figure 10a**).

Parmi eux, 31,1% (23) considèrent que le DOLIPRANE® est le plus efficace, 28,4% (21) pensent que c'est le DAFALGAN® qui est le plus efficace, 25,7% (19) estiment qu'il s'agit de l'EFFERALGAN®, enfin, 12,2% (9) trouvent que le Paracétamol est le plus efficace (**Figure 10b**).

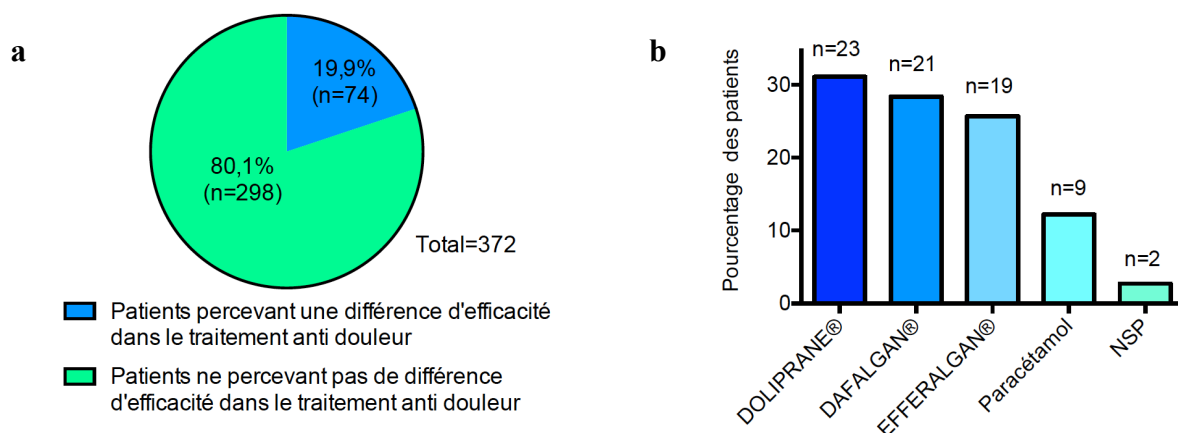


Figure 10 : Perception des patients vis à vis des traitements anti-douleur à base de Paracétamol. Part des patients percevant une différence d'efficacité entre les différentes spécialités (a) et répartition de la spécialité perçue comme la plus efficace (b).

S'agissant du délai d'action perçu par les patients après la prise de Paracétamol, 2,7% (10) des patients ressentent les premiers effets bénéfiques dans les 10 minutes suivant la prise, 22,3% (83) entre 11 et 20 minutes, 30,4% (113) entre 21 et 30 minutes, 23,9% (89) entre 31 et 40 minutes, 7,8% (29) entre 41 et 50 minutes, 4,3% (16) entre 51 et 60 minutes et 8,6% (32) des patients commencent à être soulagés plus d'une heure après la prise (**Figure 11**).

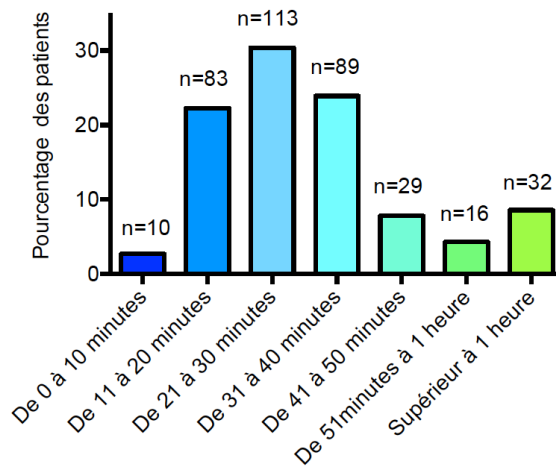


Figure 11 : Répartition de l'estimation du délai d'action perçu par les patients après la prise de Paracétamol.

Concernant le critère principal, la part perçue d'effet placebo dans l'étude était en moyenne de 25%. Pour 9,7% (36) des patients interrogés, l'effet placebo n'existe pas. Pour 15,1% (56), la part d'effet placebo est estimée entre 1 et 10%, pour 17,2% (64) elle est comprise entre 11 et 20%. La catégorie la plus représentée est celle située entre 21 et 30%, puisque 18,5% (69) des patients interrogés se situent dans cette tranche. Pour 9,1% (34) elle est de 31 à 40%, pour 10,2% (38) elle est comprise entre 41 et 50%, pour 8,3% (31) elle se situe entre 51 et 60%, 3,8% (14) l'estiment entre 61 et 70%, 3% (11) la situe entre 71 et 80%, 3,2% (12) l'estiment entre 81 et 90%. Enfin, 0,5% (2) estiment la part d'effet placebo entre 91 et 99% et 1,3% (5) pensent que l'effet placebo est total (**Figure 12**).

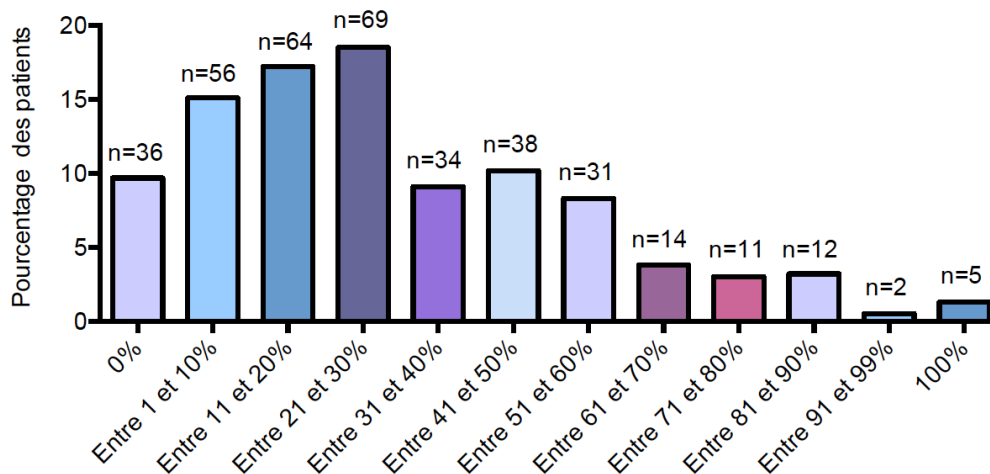


Figure 12 : Répartition de la part perçue d'effet placebo par les patients vis à vis du Paracétamol.

Parmi les patients interrogés, 73,1% (272) ont déjà pris de l'homéopathie (**Figure 13a**), dont 66,2% (180) ont trouvés cela efficace, toutes indications confondues (**Figure 13b**).

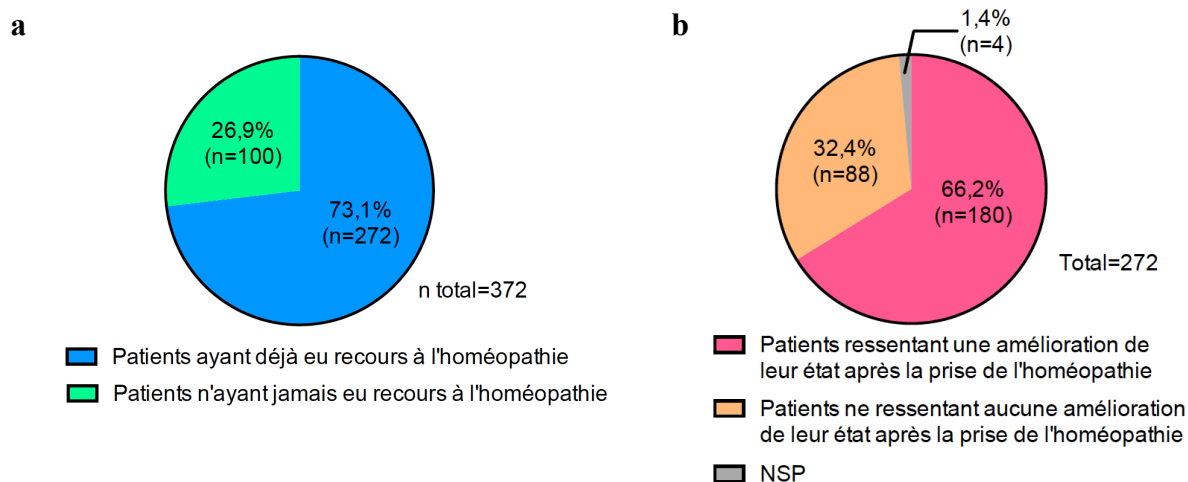


Figure 13 : Proportion des patients ayant déjà eu recours à l'homéopathie (a) et estimation de son efficacité (b).

Lorsqu'on les interroge, il apparaît que 48,6% (181) des patients accepteraient de prendre un placebo si leur médecin le leur prescrivait. Parmi eux, 22,6% (84) seraient prêts à le prendre seul, en première intention, 16,9% (63) le prendraient en association avec un traitement comprenant un principe actif et 9,1% (34) le prendraient en seconde intention (**Figure 14**).

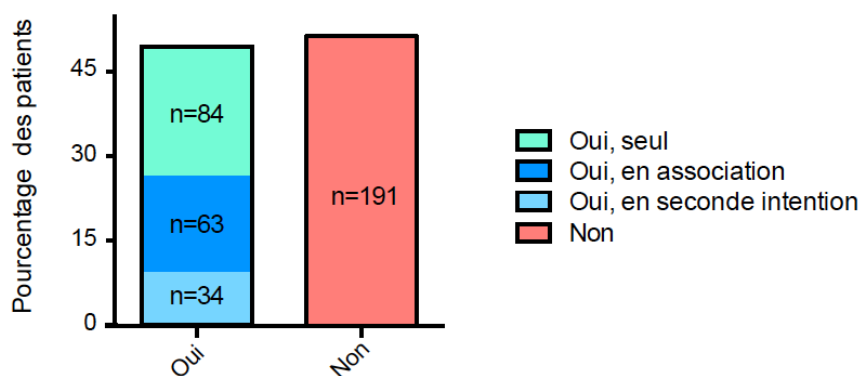


Figure 14 : Acceptabilité des patients vis à vis d'un placebo prescrit par leur médecin.

2. Analyse de corrélation

L'analyse de corrélation, calculée au moyen du coefficient « r » de Pearson a mis en évidence une seule corrélation, entre la confiance en son médecin traitant et le score de Wake Forest ($r=0,92$).

3. Analyse en composante principale

L'analyse en composante principale permet d'établir un lien entre la part d'effet placebo perçue et le sexe, l'acceptabilité de la prise d'un placebo, l'âge en tant que variable catégorielle et la perception positive, négative ou neutre de l'effet placebo (**Figure 15**).

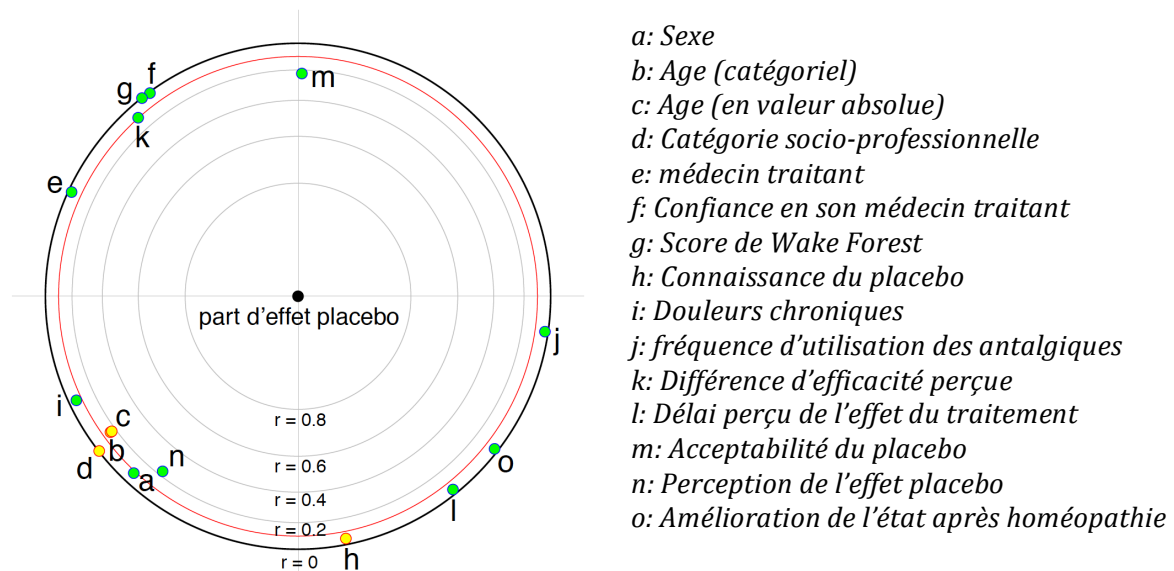
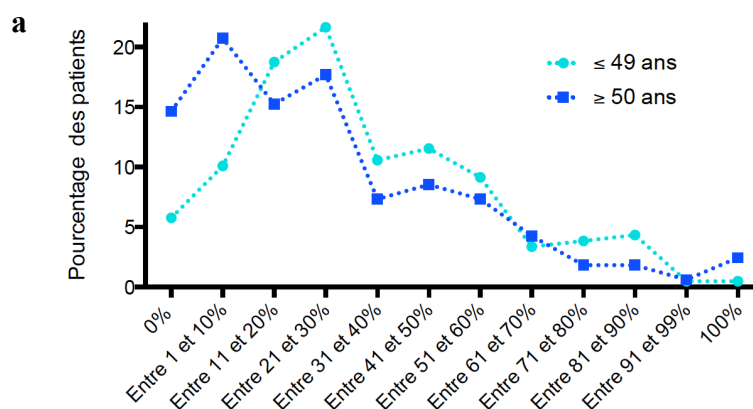


Figure 15 : Représentation de l'analyse en composante principale centrée sur la part perçue d'effet placebo. Les points verts représentent des déterminants liés positivement à la part perçue d'effet placebo tandis que les points jaunes représentent ceux qui sont liés négativement. La ligne rouge représente la limite à partir de laquelle on peut s'attendre à trouver un lien entre un déterminant et la part d'effet placebo.

4. Analyse univariée (Annexe 8)

L'analyse univariée montre que l'âge est lié à la part perçue d'effet placebo, que l'âge soit considéré comme une variable continue (Odds Ratio (OR)=0,97 IC95[0,96 - 0,99] ; $p < 0,001$) ou comme une variable catégorielle (OR=0,80 IC95[0,69 - 0,92] ; $p = 0,002$). Plus l'âge des patients interrogés est élevé, plus la part d'effet placebo perçue est faible (**Figure 16**).



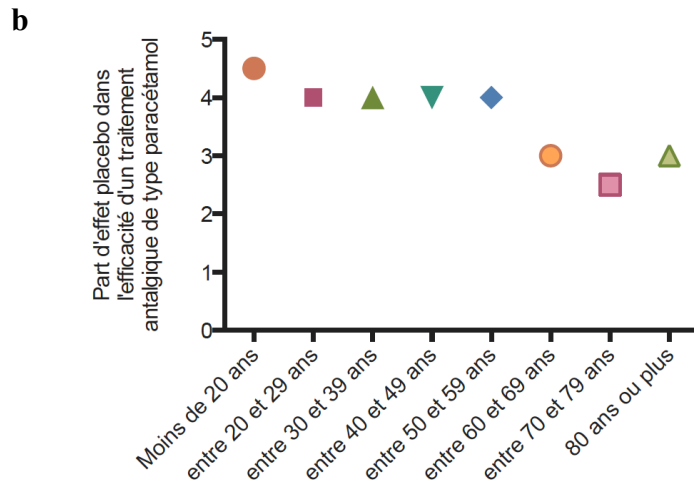


Figure 16 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et l'âge des patients. (a) Part perçue d'effet placebo en fonction de deux catégories d'âge : les patients ayant moins de 49 ans et ceux ayant 50 ans ou plus. (b) Représentation de la médiane de la part d'effet placebo perçue en fonction de la tranche d'âge des patients. Les intervalles de part perçues sont convertis en échelle linéaire de 1 à 12.

On observe également que l'acceptabilité du placebo et la part perçue d'effet placebo sont liées ($OR=1,57$ $IC95[1,29 - 1,92]$; $p<0,001$).

Enfin, la part perçue d'effet placebo est liée à la perception générale des patients vis à vis du placebo ($OR=0,42$ $IC95[0,29 - 0,61]$; $p<0,001$). La part perçue est d'autant plus grande que la perception est positive (**Figure 17**).

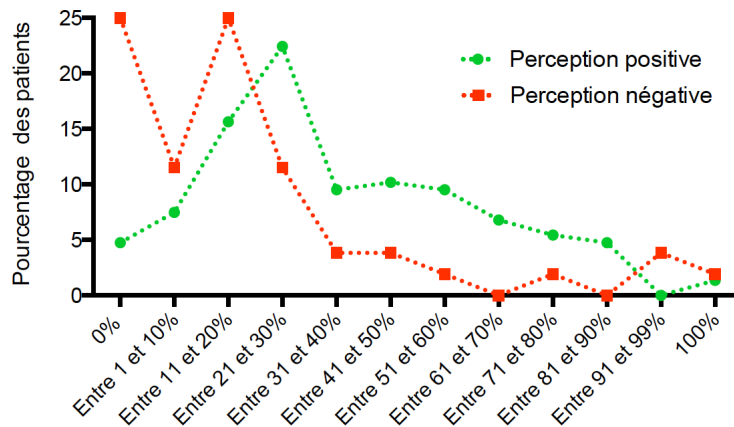


Figure 17 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et la perception que les patients ont de l'effet placebo.

5. Analyse multivariée

L'analyse multivariée considérant la part perçue d'effet placebo comme une variable quantitative continue met en évidence son lien avec le sexe ($OR=2,17$ $IC95[1,09 - 4,30]$;

p=0,028) où le fait d'être un homme est lié à une part perçue d'effet placebo plus importante. (Figure 18 et Annexe 9).

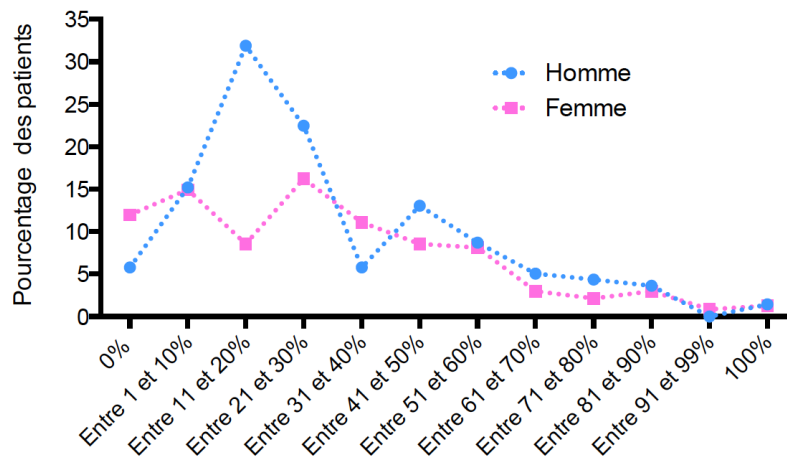


Figure 18 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et le sexe des patients.

De plus, on observe que la part perçue d'effet placebo est liée à l'acceptabilité de la prise de placebo si elle était prescrite par le médecin traitant (OR=1,39 IC95[1,06 - 1,81] ; p=0,017) (Figure 19).

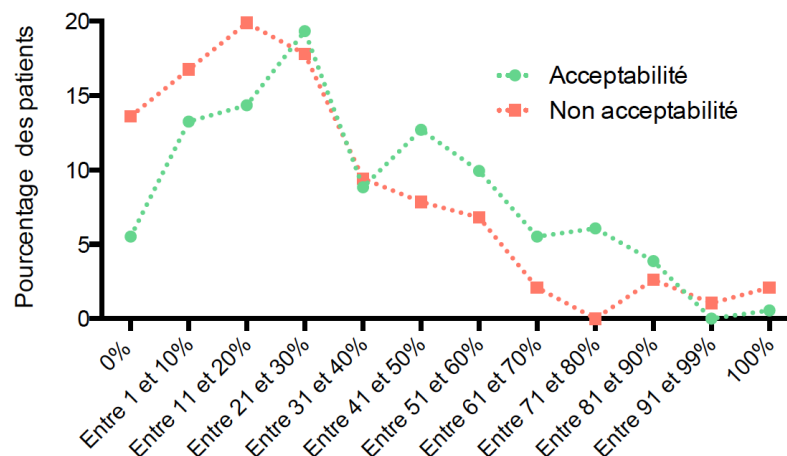


Figure 19 : Relation entre la part perçue d'effet placebo et l'acceptabilité des patients vis à vis de la prise d'un placebo.

Enfin, l'analyse multivariée en régression logistique avec la part perçue d'effet placebo en tant que variable catégorielle dichotomisée par sa médiane confirme le lien entre la part perçue d'effet placebo et le sexe (OR 1,85 IC95[1,0002 - 3,4301] ; p=0,049) et également avec l'acceptabilité de la prise d'un placebo (OR 1,49 IC95[1,17 - 1,91] ; p=0,001) (Annexe 10).

L'analyse statistique ne retrouve pas de lien entre la part perçue d'effet placebo et les autres critères étudiés.

DISCUSSION

1. Résultats principaux

Le taux de réponse au questionnaire de l'étude était de 82% ce qui est supérieur au taux de réponse habituel concernant les questionnaires de thèse de médecine générale.

Avec seulement 9% de réponses qui n'étaient pas exploitables, c'est au final quasiment les trois quarts des questionnaires (74%) distribués qui ont pu être inclus et analysés.

La répartition des âges des patients ayant participé à l'étude est cohérente avec celle de la population générale d'Ile de France avec une très légère surreprésentation de patients jeunes. En effet la tranche des 20 à 40 ans représente 41% dans l'étude et 28 % à l'échelle régionale. La tranche des 40 à 60 ans correspond à 29% dans l'étude contre 26% et enfin, et 25% des patients de l'étude appartenaient à la tranche des plus de 60 ans contre 20% en Ile de France (INSEE, 2016). De plus, on remarque que les patients âgés de plus de 60 ans représentent 25% des patients de l'étude, contre 19% des patients consultants en médecine générale (Etudes et résultats n°315 des Etudes de l'Evaluation et de Statistiques (DREES)). Néanmoins, le chiffre de 19% correspond à une étude datant de 2004 et l'on peut penser que l'augmentation de cette tranche d'âge dans notre étude peut, en grande partie, être expliquée par le vieillissement de la population générale en France.

On retrouve dans la population participant à cette étude 62,9% de femmes ce qui est supérieur à la population consultant en médecine générale à l'échelle nationale estimée à 55% (Etudes et résultats n°315, DREES).

On observe dans la population de l'étude que 31,2% soit presque un tiers de la population, sont des cadres ou professions intellectuelles supérieures et seulement 1,1% d'ouvriers, 4,8% d'artisans commerçants et moins de 3% d'inactifs. La population de l'étude présente donc un niveau d'étude plus élevé que la population générale ce qui peut apporter un biais à l'étude.

Cela peut en partie s'expliquer par la localisation parisienne de 2 des 3 cabinets participants à l'étude. On remarque également que le taux de population médicale et paramédicale de l'étude de 5,1% est légèrement supérieur au taux national de 3,9%. Une fois de plus, cela peut être en partie expliqué par les caractéristiques démographiques des cabinets de l'étude, la

densité des services médicaux et paramédicaux étant plus élevée en Ile de France que sur le reste du territoire (Atlas de la démographie médicale en France, Conseil national de l'ordre des médecins, 2016).

La quasi totalité des patients de l'étude (96%) connaissaient l'existence et la définition d'un traitement placebo, cela peut être mis en rapport avec le niveau d'enseignement supérieur à celui de la population générale.

Concernant la relation médecin patient, la médiane du score de Wake Forest de l'étude étant de 42/50, cela démontre le haut niveau de confiance des patients interrogés en leur médecin, ce qui est cohérent avec le taux de réponse à la question « Vous avez une totale confiance en votre médecin traitant » où les propositions « Plutôt d'accord » et « Parfaitement d'accord » regroupent 73,7% des réponses.

S'agissant des patients, de leurs terrains et de leurs consommations de médicaments, on observe, premièrement, le taux important de patients estimant souffrir de douleurs chroniques puisqu'il est de 36,8% soit plus d'un patient sur trois. Cela peut en partie expliquer que 20,5% des patients interrogés aient recours à des antalgiques au moins une fois par semaine.

Deuxièmement, on note le taux très élevé de patients ayant déjà eu recours à l'homéopathie puisque cela représente 73,1% des patients interrogés soit environ les trois quarts des patients, parmi lesquels plus des deux tiers, 66,2% ont trouvé cela efficace.

De la même façon que le placebo, la concentration en principe actif des traitements homéopathiques se situe en dessous des seuils estimés comme pharmacodynamiquement actifs et son action est basée sur l'éducation de l'organisme. De plus, les traitements homéopathiques sont fréquemment prescrits par les médecins pour des affections non graves, étant considérés comme ayant peu voir pas d'effets indésirables. Ainsi, l'homéopathie est souvent prescrite comme un placebo dit impur, considérant, tant de la part du médecin que du patient, que cela ne peut être nocif.

Dans notre étude, 58% des patients ayant pris de l'homéopathie comme antalgique ont trouvé cela efficace, soit plus de la moitié.

Concernant le délai d'action ressenti vis à vis du Paracétamol, l'étude montre que 25% des patients ressentent un soulagement dans les 20 minutes suivant la prise.

Or, selon les caractéristiques pharmacodynamiques du Paracétamol en comprimé ou gélule, ce délai est inférieur au délai d'action du Paracétamol. Même en considérant une possible part

de variabilité inter-individuelle, on peut penser qu'une partie de cette efficacité précoce est liée au fait même d'avoir pris un antalgique et donc attribué à une part d'effet placebo. En effet, à des doses orales de 10 à 15 mg/kg, la concentration efficace est atteinte en 30 minutes (Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur, (CNRD)). De plus, la biodisponibilité du Paracétamol par voie orale est de 60 à 90% et le pic sérique est obtenu en environ une heure. Ni la concentration efficace ni le pic sérique ne sont atteints dans les 20 premières minutes.

Le choix de restreindre l'étude aux formes orales comprimés et gélules de Paracétamol 1g est justifié par le fait que les solutions buvables (suspension, comprimés effervescents) sont absorbées plus vite que les comprimés ordinaires (CNRD).

Ces données expliquent que 54,3% des patients ressentent les effets antalgiques 20 à 40 minutes après la prise du Paracétamol. On remarque cependant que 8,6% des patients, c'est à dire près d'un patient sur dix, n'est pas du tout soulagé au bout de 60 minutes alors que la concentration active et le pic sérique sont atteints.

De plus, l'étude montre qu'un patient interrogé sur cinq, soit 19,9%, estime qu'il existe une différence d'efficacité entre le DAFALGAN®, DOLIPRANE®, EFFERALGAN® et le Paracétamol, pour une même dose de 1000mg sous forme de comprimés ou gélules qui ont la même biodisponibilité. Et on note par la suite que parmi eux, 31,1% trouvent que le DOLIPRANE® est le plus efficace, suivi du DAFALGAN® avec 28,4%, puis l'EFFERALGAN® à 25,7% et le Paracétamol n'obtient que 12,2% des suffrages. On observe donc que les trois spécialités sont dotées d'un pourcentage assez proche avoisinant 30% tandis que le générique comptabilise à peine la moitié de ce score. Cela peut d'une part s'expliquer par la mauvaise image que les patients ont des génériques, en effet, 66% des médecins estiment que leurs patients ont un avis négatif vis à vis des génériques (Observatoire de la qualité de la prise en charge en ville, Ipsos Sanofi Zentiva, 2013). D'autre part, il a été démontré précédemment que le nom d'un traitement influait sur l'efficacité perçue par les patients. Les résultats de l'étude corroborent ces données. Enfin, il a été montré que les couleurs préférées pour les antalgiques étaient le blanc, le bleu et le jaune (Overgaard *et al.*, 2001) les gélules de DOLIPRANE® étant les seules à être bleues et jaunes.

Concernant les patients et l'effet placebo, on observe dans l'étude qu'il existe finalement que très peu de patients (moins de 1 sur 10) qui considèrent que le traitement antalgique évalué ici ne contient aucune part d'effet placebo. Par ailleurs, pour plus de la moitié des patients (57%) l'effet antalgique du Paracétamol leur apparaît en grande partie lié à son effet placebo (plus de

20% et même plus de 40% pour près d'un tiers des patients interrogés). Ceci laisse supposer que, probablement, pour une partie de la population, l'utilisation de placebo comme traitement antalgique ne serait pas rejetée.

Enfin, on observe que la majorité des patients interrogés ont un avis négatif ou pas d'avis concernant le placebo (respectivement 14% et 46,5%). En revanche, parmi les patients qui indiquent avoir un avis positif (39,5%), quasiment un patient sur deux (48,6%) est prêt à prendre un placebo si celui-ci était prescrit par leur médecin traitant.

En comparaison avec une étude réalisée en Belgique sur la perception et l'acceptabilité des patients vis à vis de la placebo thérapie, on observe une acceptabilité bien inférieure dans notre étude puisque 51,4% des patients refuseraient de prendre un placebo prescrit par leur médecin contre seulement 18,2% des patients interrogés dans l'étude Belge. Alors même que les perceptions vis à vis du placebo sont comparables avec 13,6% de perception négative dans l'étude Belge et 14% dans notre étude (Panier R., « *De l'acceptabilité éthique et pratique à l'usage de la placebo-thérapie en médecine générale à Bruxelles* », 2015).

Concernant l'analyse statistique, la seule corrélation établie entre les différents critères de l'étude est celle entre la confiance dans le médecin traitant et le score de Wake Forest ($r=0,92$), confirmant la validité de ce score au sein de la population de notre étude.

Par ailleurs, on observe que l'analyse en composante principale laissait présager le lien entre la part perçue d'effet placebo et le sexe, l'âge en tant que variable catégorielle, l'acceptabilité et la perception du placebo, ce qui a été confirmé par les analyses univariées et multivariées pour l'acceptabilité et le sexe. En effet il semble logique que si les patients attribuent à l'effet placebo une part importante de l'efficacité d'un traitement, ils en aient une perception positive, (lien mis en évidence par l'analyse univariée) et *a fortiori* acceptent de prendre un placebo si leur médecin le leur prescrivait, ce d'autant plus que les patients de l'étude ont globalement une grande confiance en leur médecin.

L'analyse univariée a permis d'établir un lien entre l'âge des patients et la part d'efficacité attribuée au placebo. L'Odds Ratio inférieur à 1 nous amène à conclure que plus les patients interrogés sont âgés moins leur part d'effet placebo perçue est grande et ceci est tout particulièrement marqué chez les patients de plus de 70 ans. En effet, au sein de cette catégorie, la part d'effet placebo maximale perçue est de 51 à 60% ce qui est inférieur aux autres catégories d'âge. On peut penser que les personnes âgées sont plus pragmatiques vis-à-vis des traitements, et ont assisté, pour certaines, aux progrès de la médecine et de l'efficacité des avancées thérapeutiques en termes d'anti-infectieux, de vaccination, de prévention

primaire cardio-vasculaire ou d'anti-cancéreux et accordent donc une grande crédibilité aux médicaments. A l'inverse, une génération plus jeune est plus sensibilisée aux dangers de ces derniers, parfois très médiatisés à l'instar de l'affaire du MEDIATOR® ou plus récemment de la DEPAKINE®. Ainsi observe-t-on une recrudescence des patients demandeurs de phytothérapie, homéopathie, de médecines dites douces, par opposition aux traitements médicamenteux traditionnels qui sont donc considérés comme « durs » et particulièrement dans les indications telles que la douleur, ou les maladies infectieuses communautaires fréquentes ou les atopies, c'est à dire vis-à-vis de pathologies bénignes. Chez ces patients là, la part d'effet placebo importante peut également être interprétée comme un désaveu vis-à-vis des molécules actives.

Cependant, le fait que le lien ne soit démontré en analyse univariée sans l'être en analyse multivariée doit nous faire considérer ces résultats avec prudence.

Enfin, l'analyse multivariée, confirme le lien entre le sexe et la part perçue d'effet placebo, que le critère principal soit considéré comme une variable quantitative continue ou une variable catégorielle dichotomisée par sa médiane. Ce résultat est plutôt inattendu. En effet, instinctivement, on pourrait penser que la part d'effet psychologique d'un traitement serait plus importante chez les femmes, traditionnellement considérées comme plus sensibles, que chez les hommes, réputés plus pragmatiques. Pourtant, les résultats de notre étude sont en accord avec ceux de la littérature, en effet on observe une réduction de la douleur plus importante après la prise d'un placebo chez les hommes que chez les femmes (Aslaksen et Flaten, 2008; Aslaksen *et al.*, 2011; Bjørkedal et Flaten, 2011; Flaten *et al.*, 2006; Butcher et Carmody, 2012). Ces études évaluent la réponse à un traitement placebo et non l'efficacité perçue d'un traitement, mais il est notable que les deux aillent de paire. Une part de l'explication serait une plus grande attente d'effet antalgique chez les hommes que chez les femmes vis à vis du traitement.

De plus, en miroir de cela, une étude montre que l'effet nocebo est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Barsky *et al.*, 2002). Ainsi il semblerait donc que l'attente des femmes vis à vis des antalgiques soit moindre et que les effets indésirables soient plus importants, ce qui peut en partie expliquer que la part perçue d'effet positif soit plus faible, étant en partie déterminée par l'attente que l'on en a et amputée par les effets indésirables ressentis.

Enfin, concernant la différence d'efficacité perçue vis-à-vis des différentes spécialités, l'analyse univariée retrouve un résultat étant à la limite de la significativité (OR 1,90 IC95[1,00 - 3,6]; p=0,05). On peut penser qu'une étude avec un plus grand échantillon ou un

design différent pourrait statuer sur l'existence ou non d'un lien entre la part perçue d'effet placebo et le fait de percevoir une différence d'efficacité entre les différentes spécialités d'une même molécule. Penser qu'il existe une franche différence d'efficacité d'une même molécule reflète une subjectivité importante vis-à-vis des traitements. On pourrait donc penser que les personnes exerçant des activités médicales ou paramédicales ont une perception du placebo bien différente de celle des autres patients de l'étude.

Cette catégorie étant peu représentée dans notre échantillon, nous avons, à la suite de cette étude, distribué le questionnaire à des membres du personnel soignant, en cabinet de ville ainsi qu'en milieu hospitalier. Ce recueil a permis d'obtenir une cohorte de 91 « patients soignants » (n=19 dans le recueil initial et n=72 dans le recueil secondaire). Cette cohorte de petit effectif ne permet pas une analyse statistique poussée mais donne une tendance qu'il semble intéressant de comparer à la population générale (**Annexe 11**).

La comparaison de l'analyse descriptive montre que seulement 5,5% du personnel soignant estiment qu'il existe une différence d'efficacité entre les différentes spécialités de Paracétamol sous forme orale standard, contre 20,1% dans la population générale. Au sein de ces 5,5%, l'EFFERALGAN® est considéré comme le plus efficace et le Paracétamol comme le moins efficace.

On observe également que les professions médicales et paramédicales ont autant recours à l'homéopathie que la population générale, soit 75,8% des soignants, et qu'ils le considèrent efficace dans le cadre de la douleur dans 66,7% ce qui est proche des chiffres retrouvés en population générale. On observe donc une même attitude et une perception comparable vis à vis de l'homéopathie dans les deux populations.

Concernant la part perçue d'effet placebo vis à vis du Paracétamol, on observe le même taux de « placebo-sceptiques » de 8,8% considérant que l'effet placebo n'existe pas dans le Paracétamol. Ils sont 29,7% des soignants à l'estimer entre 1 et 20%, 33% à considérer qu'il représente entre 21 et 40% de l'efficacité de traitement et 28,6% à le qualifier à plus de 40%.

On observe donc une répartition sensiblement comparable dans les deux populations, à savoir un tiers qui la sous-estimerait, un tiers serait en accord avec les rares données scientifiques et un tiers surestimerait la part d'effet placebo du Paracétamol.

S'agissant du délai d'efficacité perçue, on observe tout de même 17,6% des soignants qui se disent partiellement ou totalement soulagés avant que le principe actif du Paracétamol n'ait atteint sa concentration efficace contre 25,7% chez les personnes non médicalisées.

Les différences les plus marquées s'observent vis à vis de la perception de l'effet placebo qui est globalement plus positive chez les soignants puisque c'est le cas de 53,8% des personnes médicalisées contre 39,7% dans la population générale. Mais paradoxalement, l'acceptabilité est moindre chez les soignants puisque 63,7% des personnels médicaux ou paramédicaux interrogés refuseraient la prise d'un placebo contre un taux de refus de 50,1% dans la population non médicalisée.

Il semblerait donc que la meilleure connaissance du produit change les comportements vis à vis du placebo mais pas la part perçue de son rôle dans l'efficacité du Paracétamol.

2. Validité interne

Nous avons réalisé une étude observationnelle multicentrique descriptive à l'aide d'un questionnaire. Le recueil des données est donc soumis au mode déclaratif c'est à dire à la subjectivité des patients interrogés. De plus, le critère de jugement principal, c'est à dire la part perçue d'effet placebo des patients vis-à-vis du Paracétamol, est par essence subjectif.

L'exercice est d'autant plus périlleux qu'il s'agit d'évaluer la part consciente d'un mécanisme en parti inconscient. L'interprétation de ces résultats doit donc en être d'autant plus prudente.

L'échelle d'évaluation de la part perçue d'effet placebo était exprimée en intervalle de pourcentage de 10%. Il n'existe pas, par convention d'échelle d'évaluation adaptée. Le choix de l'exprimer en pourcentage semblait justifié par le fait que nous cherchions à évaluer une part d'efficacité, sous entendant que le 100% était l'efficacité du traitement, soit la part liée au principe actif et celle liée à l'effet placebo. L'intervalle de 10% nous semblait permettre suffisamment de précision tout en étant représentatif et parlant pour les patients mais sans pour autant disperser les résultats.

Concernant le mode de recueil, le questionnaire étant laissé à disposition dans les salles d'attentes, les patients ayant participé sont ceux qui le souhaitaient, ainsi l'échantillon n'est-il pas parfaitement représentatif de la population consultant dans les cabinets de médecine générale participant à l'étude. On peut penser que les personnes ayant des difficultés de lecture ou d'écriture n'ont pas spontanément participé à l'étude et que cela peut constituer un biais de sélection notamment concernant les catégories socio-professionnelles et l'âge des

participants, venant se rajouter au fait que deux des trois cabinets participants à l'étude se trouvent à Paris, dont la population n'est pas représentative de la population générale française.

De plus, dans certains cabinets les questionnaires étaient directement remis au médecin ce qui a pu induire un biais de réponse tout particulièrement à la question portant sur la confiance en son médecin c'est à dire sur la valeur du score de Wake Forest.

3. Validité externe

Il existe très peu de données sur la part d'effet placebo perçue par les patients dans la littérature, vis-à-vis du Paracétamol ou d'autres médicaments. Les données chiffrées rapportant un taux d'efficacité estimé à 30% correspondent au taux de patients considérés comme répondeurs au placebo lors des études et non une efficacité due au placebo de 30%. La comparaison des chiffres de notre étude à la littérature est donc peu aisée. Cependant, dans l'étude visant à évaluer l'impact du nom du traitement par ASPIRINE® comme antalgique dans les céphalées (Branthwaite et Cooper, 1981) la comparaison du bras bénéficiant de l'ASPIRINE® versus celui recevant le placebo ayant pour dénomination ASPIRINE® leur a permis d'estimer la part d'efficacité du principe actif autour de deux tiers, évaluant donc la part d'efficacité attribuée à l'effet placebo à un tiers.

En considérant donc que la part d'effet placebo « réelle » se situe entre 20 et 40% de l'efficacité d'un antalgique (que l'on peut estimer comparable dans l'étude sus-citée puisqu'il s'agit d'un antalgique non opiacé administré par voie orale) on observe dans notre étude, chez les patients reconnaissant l'existence de l'effet placebo que 32,3% estiment la part d'effet placebo à moins de 20%, que 27,7% chiffrent la part d'effet placebo entre 20 et 40%. Et que 30,3% des patients estiment que l'effet placebo représente plus de 40% de l'efficacité du Paracétamol. On observe donc qu'environ un tiers la sous estimerait, un tiers en aurait une perception plus juste et un tiers la surestimerait, gardant à l'esprit la subjectivité de cette mesure.

Enfin, une méta analyse récente visant à évaluer l'efficacité du paracétamol versus placebo dans les indications courantes conclue à une supériorité du paracétamol, dans les limites des indications, excluant par exemple les lombalgies, les études à ce sujet étant jugées non exploitables (Gougain *et al.*, 2007).

Pourtant une revue Cochrane (Saragiotto, Cochrane Database System Review, 2016) incluant au total 1825 patients conclue à la non supériorité du Paracétamol sur le placebo dans le cadre des lombalgies aiguës.

De même, une récente méta analyse (Machado, 2015) incluant 13 études randomisées concluent à la non efficacité du Paracétamol dans les lombalgies en terme de réduction de la douleur, de handicap ou de qualité de vie. On note également que le nombre d'effets secondaires rapportés est identique qu'il s'agisse du placebo ou du Paracétamol, mais que les patients traités par Paracétamol ont quatre fois plus d'anomalies du bilan hépatiques, bien que la relevance clinique d'anomalies biologiques par ailleurs asymptomatique reste à discuter.

Une importante étude randomisée en double aveugle est en cours en Australie afin de comparer l'efficacité du Paracétamol contre placebo dans les lombalgies aiguës (Williams *et al.*, 2010). Le design et la méthodologie ont été présentés mais les résultats sont toujours en attente.

Bien qu'il constitue le traitement le plus prescrit et recommandé en première intention dans le cadre de douleurs aiguës (Analyse des ventes de médicaments en France 2013, Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)), on note une recrudescence des études visant à comparer le Paracétamol au placebo. Ceci apparaît comme une remise en cause de sa légitimité en tant qu'antalgique de premier recours de référence dans la mesure où ces études n'ont pas permis de démontrer sa supériorité d'efficacité.

4. Placebo et éthique

On a vu l'évolution de la placebo-thérapie au cours des millénaires, constituant la majorité de la pharmacopée il y a 3500 ans et aujourd'hui interdite en tant que telle en France.

Pourtant on le sait, les situations d'impasses thérapeutiques sont fréquentes et complexifient souvent les relations médecin patient, pouvant ainsi mener à une prescription de placebo impur par « facilité ». Les prescriptions de placebos par les médecins généralistes sont fréquentes (Howick *et al.*, 2013; Fässler *et al.*, 2010).

Ceci explique en partie pourquoi, comme le montre l'étude belge sur l'acceptabilité et la perception de la placebo thérapie, la moitié des médecins généralistes interrogés avaient utilisé des placebos impurs dans diverses situations comme un patient insistant pour recevoir un traitement non justifié médicalement, dans le cadre d'échecs avec les thérapies conventionnelles, ou lorsque les médecins se sentaient démunis, fatigués ou débordés. Ces placebos impurs sont donc souvent prescrits par défaut et vus par les médecins comme un

moindre mal avec une balance bénéfico-risque favorable dans le cadre de pathologies bénignes.

Du point de vue du patient, cette même étude révèle que le mensonge par omission qui consisterait à ne pas révéler que le traitement prescrit est en fait un placebo serait une condition d'efficacité.

Un sentiment partagé par la majorité des personnes interrogées et qui est pourtant démenti dans l'étude comparant le traitement de référence seul versus le traitement de référence accompagné d'un placebo présenté comme tel (Carvalho *et al.*, Pain 2016) ou dans l'étude menée dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable, où un bras recevait un placebo avoué et l'autre bras ne recevait pas de traitement mais les deux bras bénéficiaient de la même qualité d'encadrement au cours de l'étude et qui a montré l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients ayant reçu le placebo en toute transparence (Kaptchuk *et al.*, 2010).

La transparence de prescription ne semblant pas entraver l'efficacité de l'effet placebo, c'est le principal obstacle à la prescription libre qui tombe et laisserait entrevoir des pistes dans la réduction du coût des prescriptions médicamenteuses, mais aussi dans la prise en charge parfois complexe des douleurs chroniques, ainsi que pour des patients indisposés par les effets secondaires de certains traitements. Ceci sous condition d'une relation médecin malade de qualité basée sur la confiance et la transparence.

Alors que les données de la littérature divergent quant à l'efficacité des placebos et leurs potentielles indications, il semble que l'adaptation au cas par cas serait la prudence. Il appartiendrait alors à chaque médecin de juger l'indication et la pertinence du traitement en tenant compte de la pathologie de son patient mais également du patient en tant que personne et à ce titre, déterminant de sa prise en charge. La part d'effet placebo perçue par le patient étant représentative de l'attente qu'il peut avoir vis à vis d'un traitement, c'est un outil précieux pour le médecin ou le prescripteur puisqu'elle conditionne en partie la réponse au traitement et que celle-ci peut être modulée, potentialisée par le dialogue médecin malade.

CONCLUSION

L'effet placebo est né en même temps que la médecine. Aujourd'hui il est la base fondamentale de la majorité des études cliniques sur les médicaments allant jusqu'à remettre en question l'efficacité propre du Paracétamol, antalgique et médicament le plus prescrit en France.

La part d'effet placebo présente en tout traitement est propre à chaque individu car elle est la résultante de multiples facteurs physiologiques, environnementaux, relationnels et psychologiques. Si la preuve de concept de l'effet placebo n'est plus à faire, son infinie variabilité nécessite toute l'attention des soignants afin de potentialiser au maximum cet effet positif, qui par définition, ne nuit jamais au patient à condition qu'il lui soit adapté, et rares sont les moyens médicaux pouvant prétendre à cette qualité.

Il s'agissait dans cette étude d'auto-évaluer la part consciemment perçue d'une donnée subjective complexe grandement déterminée par l'inconscient de chacun, et ce dans le cadre de la douleur qui est par essence un ressenti personnel, variable d'un individu à l'autre. Les résultats de cette étude sont donc emprunts d'une immense subjectivité, et cela sans compter les biais de sélection évoqués. Pourtant, la part perçue d'effet placebo vis-à-vis du paracétamol est en moyenne de 25%, ce qui est comparable aux rares données de la littérature.

De plus, nous avons montré dans notre étude que la part d'effet placebo perçue était plus grande chez les hommes que chez les femmes et d'autant plus faible que les patients étaient âgés. Comme on pouvait s'y attendre, plus la part d'effet placebo perçue est grande, plus la perception vis-à-vis de l'effet placebo est positive et par voie de conséquence, plus l'acceptabilité est importante. Ainsi, la moitié des patients interrogés seraient prêts à prendre un placebo si leur médecin le leur prescrivait.

Afin d'affiner ces résultats, il serait intéressant d'une part de pouvoir préciser et approfondir les déterminants de la part perçue d'effet placebo au moyen d'études qualitatives et d'autre part, d'évaluer le plus objectivement possible la part d'effet placebo réelle vis-à-vis du

Paracétamol chez les patients grâce à une étude prospective incluant une cohorte plus importante et plus représentative de la population générale.

Ces éléments permettraient de favoriser le dialogue et de guider le médecin dans la prise en charge globale et adaptée à chacun de ses patients.

Bibliographie

- 1) Amanzio, M. and F. Benedetti (1999). "Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems." J Neurosci **19**(1): 484-494.
- 2) Aslaksen, P. M., M. Bystad, S. M. Vambheim and M. A. Flaten (2011). "Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation." Psychosom Med **73**(2): 193-199.
- 3) Aslaksen, P. M. and M. A. Flaten (2008). "The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain." Psychosom Med **70**(7): 811-818.
- 4) Barsky, A. J., R. Saintfort, M. P. Rogers and J. F. Borus (2002). "Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon." JAMA **287**(5): 622-627.
- 5) Bartley, H., K. Faasse, R. Horne and K. J. Petrie (2016). "You Can't Always Get What You Want: The Influence of Choice on Nocebo and Placebo Responding." Ann Behav Med **50**(3): 445-451.
- 6) Beecher, H. K. (1955). "The powerful placebo." J Am Med Assoc **159**(17): 1602-1606.
- 7) Benedetti, F., M. Amanzio, S. Baldi, C. Casadio and G. Maggi (1999). "Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors." Eur J Neurosci **11**(2): 625-631.
- 8) Benedetti, F. and S. Dogue (2015). "Different Placebos, Different Mechanisms, Different Outcomes: Lessons for Clinical Trials." PLoS One **10**(11): e0140967.
- 9) Benedetti, F., A. Pollo, L. Lopiano, M. Lanotte, S. Vighetti and I. Rainero (2003). "Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses." J Neurosci **23**(10): 4315-4323.
- 10) Berridge, K. C. and T. E. Robinson (1998). "What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?" Brain Res Brain Res Rev **28**(3): 309-369.
- 11) Bjorkedal, E. and M. A. Flaten (2011). "Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo." Psychopharmacology (Berl) **215**(3): 537-548.
- 12) Blackwell, B., S. S. Bloomfield and C. R. Buncher (1972). "Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors." Lancet **1**(7763): 1279-1282.
- 13) Branthwaite, A. and P. Cooper (1981). "Analgesic effects of branding in treatment of headaches." Br Med J (Clin Res Ed) **282**(6276): 1576-1578.

- 14) Butcher, B. E. and J. J. Carmody (2012). "Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: a randomized, crossover, balanced placebo-designed study." Eur J Pain **16**(7): 1005-1013.
- 15) Carvalho, C., J. M. Caetano, L. Cunha, P. Rebouta, T. J. Kaptchuk and I. Kirsch (2016). "Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial." Pain **157**(12): 2766-2772.
- 16) Colloca, L. and F. Benedetti (2006). "How prior experience shapes placebo analgesia." Pain **124**(1-2): 126-133.
- 17) Colloca, L., P. Enck and D. DeGrazia (2016). "Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review." Pain **157**(8): 1590-1598.
- 18) Colloca, L., L. Lopiano, M. Lanotte and F. Benedetti (2004). "Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease." Lancet Neurol **3**(11): 679-684.
- 19) De la Fuente-Fernandez, R., T. J. Ruth, V. Sossi, M. Schulzer, D. B. Calne and A. J. Stoessl (2001). "Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease." Science **293**(5532): 1164-1166.
- 20) Desharnais, R., J. Jobin, C. Cote, L. Levesque and G. Godin (1993). "Aerobic exercise and the placebo effect: a controlled study." Psychosom Med **55**(2): 149-154.
- 21) Egbert, L. D., G. E. Battit, C. E. Welch and M. K. Bartlett (1964). "Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and Instruction of Patients. A Study of Doctor-Patient Rapport." N Engl J Med **270**: 825-827.
- 22) Fassler, M., K. Meissner, A. Schneider and K. Linde (2010). "Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies." BMC Med **8**: 15.
- 23) Flaten, M. A., P. M. Aslaksen, A. Finset, T. Simonsen and O. Johansen (2006). "Cognitive and emotional factors in placebo analgesia." J Psychosom Res **61**(1): 81-89.
- 24) Freeman, S., R. Yu, N. Egorova, X. Chen, I. Kirsch, B. Claggett, T. J. Kaptchuk, R. L. Gollub and J. Kong (2015). "Distinct neural representations of placebo and nocebo effects." Neuroimage **112**: 197-207.
- 25) Gear, R. W., C. Miaskowski, N. C. Gordon, S. M. Paul, P. H. Heller and J. D. Levine (1999). "The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain." Pain **83**(2): 339-345.
- 26) Goebel, M. U., A. E. Trebst, J. Steiner, Y. F. Xie, M. S. Exton, S. Frede, A. E. Canbay, M. C. Michel, U. Heemann and M. Schedlowski (2002). "Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans." FASEB J **16**(14): 1869-1873.
- 27) Gougain, M., A. Moreau, R. Boussageon, G. Pickering and F. Gueyffier (2017). "[Acute analgesic effect of paracetamol in primary care: Incomplete evidence]." Therapie.
- 28) Gracely, R. H., R. Dubner, W. R. Deeter and P. J. Wolskee (1985). "Clinicians' expectations influence placebo analgesia." Lancet **1**(8419): 43.

- 29) Haas, H., H. Fink and G. Haertfelder (1959). "[The placebo problem]." Fortschritte der Arzneimittelforschung **1**: 279-454.
- 30) Horvitz, J. C. (2000). "Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events." Neuroscience **96**(4): 651-656.
- 31) Howick, J., F. L. Bishop, C. Heneghan, J. Wolstenholme, S. Stevens, F. D. Hobbs and G. Lewith (2013). "Placebo use in the United kingdom: results from a national survey of primary care practitioners." PLoS One **8**(3): e58247.
- 32) Kaptchuk, T. J., E. Friedlander, J. M. Kelley, M. N. Sanchez, E. Kokkotou, J. P. Singer, M. Kowalczykowski, F. G. Miller, I. Kirsch and A. J. Lembo (2010). "Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome." PLoS One **5**(12): e15591.
- 33) Kaptchuk, T. J., J. M. Kelley, L. A. Conboy, R. B. Davis, C. E. Kerr, E. E. Jacobson, I. Kirsch, R. N. Schyner, B. H. Nam, L. T. Nguyen, M. Park, A. L. Rivers, C. McManus, E. Kokkotou, D. A. Drossman, P. Goldman and A. J. Lembo (2008). "Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome." BMJ **336**(7651): 999-1003.
- 34) Kirsch, I. and L. J. Weixel (1988). "Double-blind versus deceptive administration of a placebo." Behav Neurosci **102**(2): 319-323.
- 35) Levine, J. D., N. C. Gordon and H. L. Fields (1978). "The mechanism of placebo analgesia." Lancet **2**(8091): 654-657.
- 36) Lipman, J. J., B. E. Miller, K. S. Mays, M. N. Miller, W. C. North and W. L. Byrne (1990). "Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response." Psychopharmacology (Berl) **102**(1): 112-116.
- 37) Machado, G. C., C. G. Maher, P. H. Ferreira, M. B. Pinheiro, C. W. Lin, R. O. Day, A. J. McLachlan and M. L. Ferreira (2015). "Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials." BMJ **350**: h1225.
- 38) Overgaard, A. B., J. Hojsted, R. Hansen, J. Moller-Sonnergaard and L. L. Christrup (2001). "Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms." Pharm World Sci **23**(5): 185-188.
- 39) Petrovic, P., E. Kalso, K. M. Petersson and M. Ingvar (2002). "Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network." Science **295**(5560): 1737-1740.
- 40) Pollo, A., S. Vighetti, I. Rainero and F. Benedetti (2003). "Placebo analgesia and the heart." Pain **102**(1-2): 125-133.
- 41) Saragiotto, B. T., G. C. Machado, M. L. Ferreira, M. B. Pinheiro, C. Abdel Shaheed and C. G. Maher (2016). "Paracetamol for low back pain." Cochrane Database Syst Rev(6): CD012230.

- 42) Shapiro, AK and E. Shapiro (1998). "The powerful placebo: from ancient priest to modern physician." BMJ **316**(7141): 1396B.
- 43) Thomas, K. B. (1987). "General practice consultations: is there any point in being positive?" Br Med J (Clin Res Ed) **294**(6581): 1200-1202.
- 44) Unterwald, E. M. (2001). "Regulation of opioid receptors by cocaine." Ann N Y Acad Sci **937**: 74-92.
- 45) Volkow, N. D., J. S. Fowler, G. J. Wang and J. M. Swanson (2004). "Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications." Mol Psychiatry **9**(6): 557-569.
- 46) Waber, R. L., B. Shiv, Z. Carmon and D. Ariely (2008). "Commercial features of placebo and therapeutic efficacy." JAMA **299**(9): 1016-1017.
- 47) Walsh, B. T., S. N. Seidman, R. Sysko and M. Gould (2002). "Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing." JAMA **287**(14): 1840-1847.
- 48) Will, M. J., E. B. Franzblau and A. E. Kelley (2003). "Nucleus accumbens mu-opioids regulate intake of a high-fat diet via activation of a distributed brain network." J Neurosci **23**(7): 2882-2888.
- 49) Williams, C. M., J. Latimer, C. G. Maher, A. J. McLachlan, C. W. Cooper, M. J. Hancock, R. O. Day, J. H. McAuley and C. W. Lin (2010). "PACE--the first placebo controlled trial of paracetamol for acute low back pain: design of a randomised controlled trial." BMC Musculoskelet Disord **11**: 169.
- 50) Zhang, W., G. Nuki, R. W. Moskowitz, S. Abramson, R. D. Altman, N. K. Arden, S. Bierma-Zeinstra, K. D. Brandt, P. Croft, M. Doherty, M. Dougados, M. Hochberg, D. J. Hunter, K. Kwoh, L. S. Lohmander and P. Tugwell (2010). "OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009." Osteoarthritis Cartilage **18**(4): 476-499.
- 51) Zubieta, J. K., J. A. Bueller, L. R. Jackson, D. J. Scott, Y. Xu, R. A. Koeppe, T. E. Nichols and C. S. Stohler (2005). "Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors." J Neurosci **25**(34): 7754-7762.
- 52) Zubieta, J. K., T. A. Ketter, J. A. Bueller, Y. Xu, M. R. Kilbourn, E. A. Young and R. A. Koeppe (2003). "Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission." Arch Gen Psychiatry **60**(11): 1145-1153.

Ouvrages

- 53) Aulas JJ. (1993). « *Des illusions qui guérissent* », Odile Jacob. Paris. 301 pages
- 54) Burton R. (1628). « *The Anatomy of Melancholy* », Empire State Book Co, p.168
- 55) Bykov C. (1956). « *L'écorce cérébrale et les organes internes* » Editions en langues étrangères, Moscou, 534 pages
- 56) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education (2011). « *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* » Institute of Medicine, National Academies Press
- 57) Godfroid IO (1997). « *Placebo I - L'effet placebo : une gifle à la science ?* » Ann Méd- Psychol **155**(7): 436-443
- 58) Lemoine P. (1996). « *Le mystère du placebo* », Odile Jacob. Paris. p.146
- 59) Montaigne M. (1580). « *Essais* », tome I, Livre premier, Chap. XX

Thèses

- 60) PANIER Raphaël, « *De l'acceptabilité éthique et pratique à l'usage de la placebo-thérapie en médecine générale à Bruxelles* », Université Libre de Bruxelles, 2015
- 61) SIXOU Pierre, *Vers un outil de mesure de la confiance du patient envers son médecin généraliste. Validation de l'adaptation culturelle française d l'échelle de confiance de Wake Forest*, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, 2016

Bases de données

- 62) *Etudes et résultats n°315 Les consultations et visites de médecins généralistes*, DREES, 2004 Disponible sur : <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er315.pdf>
- 63) *Le Paracétamol*, CNRD, Disponible sur : www.cnr.fr/Le-Paracetamol.html
- 64) *Observatoire de la qualité de la prise en charge en ville*, Ipsos Sanofi Zentiva, 2013, Disponible sur : http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/observatoire_de_la_qualite_de_la_prise_en_charge_ipsos_sante_-_sanofi_mars_2013_.pdf
- 65) *Analyse des ventes de médicaments en France*, ANSM, 2013, Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- 66) *Atlas de la démographie médicale en France*, Conseil National de l'Ordre des médecins, 2016, Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf

- 67) *Classification des antalgiques*, OMS, Disponible sur :
<http://www.rhumato.info/docs/Classification%20des%20antalgiques%20selon%20l'OMS.pdf>
- 68) *Placebo Use in Clinical Practice*, Code of Medical Ethics, AMA, Disponible sur :
<http://academicdepartments.musc.edu/humanvalues/pdf/placebo.useinclinicalpractice.pdf>
- 69) *Situation démographique en Ile de France*, (2016), INSEE, Disponible sur :
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=REG-11>

Textes officiels

- 70) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015>

Annexe 1 : Classification des antalgiques selon l'OMS

<p>Niveau I antalgiques non morphiniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Diflunisal (Dolobis*) - Floctafénine (Idarac*) - Nefopam (Acupan*) - Noramidopyrine (Viscéralgine Forte*, Optalidon*, Avafortan*..) - Paracétamol 	
<p>Niveau II antalgiques opioïdes faibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Codéine ± paracétamol (Codoliprane*) - Dextropropoxyphène ± paracétamol (DiAntalvic*, Xalgix*, Bisedal*...) - Tramadol (Tramal*, Tremadol*...) 	
<p>Niveau III antalgiques opioïdes forts</p>	<p>Agonistes purs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl (Durogésic*) - Hydromorphone (Sophidone*) - Morphine (Actiskenan*, Skenan*, Moscontin*) - Pethidine (Dolosal*)
	<p>Agonistes mixtes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine (Temgesic*) - Nalbuphine (Nubain*) - Pentazocine (Fortal*)
<p>Co- analgésiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépam) - Corticoïdes - Neuroleptiques (phénothiazines) - Spasmolytiques - Tricycliques 	

Annexe 2 : Questionnaire de l'étude

Thèse de médecine générale : Etude de la part de l'effet placebo perçue par les patients de médecine générale vis à vis des antalgiques

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de mon travail de thèse de médecine, je m'intéresse à la perception que les patients ont de l'effet placebo, et plus précisément concernant les médicaments contre la douleur.

Ce questionnaire est anonyme, ne vous prendra que quelques minutes et n'est pas destiné à votre médecin traitant.

En vous remerciant par avance,

Louise Gallix, interne de médecine générale à l'Université Paris Descartes.

Entourez la réponse correspondant à votre choix. Merci de répondre à chacune des questions.

1) **Vous êtes :** ● Un homme ● Une femme

2) **Quel âge avez vous :** ans

3) **Catégorie socio-professionnelle**

- Profession intermédiaire (instituteurs, fonctionnaires, employés administratifs, personnels de services)
- Artisan/ commerçant/ Chef d'entreprise
- Cadre/ Profession intellectuelle supérieure
- Profession médicale ou paramédicale
- Autre (précisez) :
- Ouvrier
- Employé
- Etudiant
- Retraité

4) **Avez vous un médecin traitant :** ● oui ● non

5) **Votre relation à votre médecin traitant :**

a. Votre médecin mettra tout en œuvre pour vous soigner.

● Tout à fait d'accord ● Plutôt d'accord ● Neutre ● Plutôt pas d'accord ● Pas d'accord

b. Votre médecin semble se préoccuper davantage de votre prise en charge que de ses propres besoins.

● Tout à fait d'accord ● Plutôt d'accord ● Neutre ● Plutôt pas d'accord ● Pas d'accord

c. Votre médecin vous semble aussi compétent qu'il devrait l'être.

● Tout à fait d'accord ● Plutôt d'accord ● Neutre ● Plutôt pas d'accord ● Pas d'accord

d. Votre médecin est particulièrement consciencieux et attentif.

● Tout à fait d'accord ● Plutôt d'accord ● Neutre ● Plutôt pas d'accord ● Pas d'accord

e. Vous faites confiance à votre médecin concernant les traitements médicaux les plus adaptés pour vous.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

f. Votre médecin vous présente l'ensemble des possibilités justifiées par votre état.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

g. Votre médecin ne pense qu'à votre bien.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

h. Votre médecin accorde toujours toute son attention à ce que vous essayez de lui dire.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

i. Vous n'avez aucune inquiétude à remettre votre vie entre les mains de votre médecin.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

j. Globalement, vous avez une confiance totale en votre médecin.

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Neutre Plutôt pas d'accord Pas d'accord

Définition de l'effet placebo : il s'agit de la part d'efficacité du médicament qui n'est pas liée à son principe actif mais au fait même de recevoir un traitement. C'est la part d'effet « psychologique » positif d'un traitement.

6) Selon vous, quelle est la part d'effet placebo dans l'efficacité d'un traitement contre la douleur du type PARACETAMOL, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN (sous forme de gélule ou comprimé, pour une même dose de 1000mg)?

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 0% = l'effet placebo n'existe pas | <input type="radio"/> Entre 51 et 60% |
| <input type="radio"/> Entre 1 et 10% | <input type="radio"/> Entre 61 et 70% |
| <input type="radio"/> Entre 11 et 20% | <input type="radio"/> Entre 71 et 80% |
| <input type="radio"/> Entre 21 et 30% | <input type="radio"/> Entre 81 et 90% |
| <input type="radio"/> Entre 31 et 40% | <input type="radio"/> Entre 91 et 99% |
| <input type="radio"/> Entre 41 et 50% | <input type="radio"/> 100% = l'effet placebo est total |

7) Avant de remplir ce questionnaire, saviez vous ce qu'était l'effet placebo ?

- Oui Non

8) Souffrez vous de douleur chronique (douleur d'une même zone durant plus de 3 mois, de façon continue ou discontinue) ?

- Oui Non

9) A quelle fréquence prenez vous des traitements contre la douleur ?

- Au moins un fois par jour
- Au moins une fois par semaine
- Au moins une fois par mois
- Moins d'une fois par mois

10) Trouvez vous qu'il existe une différence d'efficacité entre ces quatre médicaments : DAFALGAN, DOLIPRANE, EFFERALGAN, PARACETAMOL (sous forme de gélule ou comprimé, pour une même dose de 1000mg) ?

- Oui
- Non

10bis) Si oui, pour vous lequel est :

- Le plus efficace :
- Le moins efficace :

11) Combien de temps après la prise de l'un de ces quatre médicaments en ressentez vous les premiers effets positifs (forme gélule ou comprimé):

- de 0 à 10 minutes
- de 11 à 20 minutes
- de 21 à 30 minutes
- de 31 à 40minutes
- de 41 à 50 minutes
- de 51minutes à 1 heure
- Supérieur à 1 heure

12) Si votre médecin vous le conseillait ou prescrivait, prendriez vous un traitement placebo (absence de principe actif) contre les douleurs ?

- Non
- Oui, mais après la prescription d'un médicament avec un principe actif
- Oui en association avec un médicament ayant un principe actif
- Oui, seul

13) Votre perception vis à vis de l'effet placebo est plutôt :

- Positive
- Négative
- Sans avis

14) Ecrivez un mot que vous associez à l'effet placebo :

15) Avez vous déjà pris un traitement homéopathique ?

- Oui
- Non

16) Si oui, dans quel cadre ?

- Maladie infectieuse (grippe, angine, sinusite...)
- Douleur
- Anxiété, stress
- Autre

17) Avez vous ressenti une amélioration de votre état après la prise d'homéopathie ?

- Oui
- Non

Merci pour votre participation !

Vous pouvez remettre ce questionnaire à votre médecin ou dans la boîte prévue à cet effet.

Annexe 3: Echelle de Wake Forest, variante originale

Wake Forest Trust Scale

After reading each statement, please circle how much you agree or disagree with each statement.

1. Your doctor will do whatever it takes to get you all the care you need.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

2. Sometimes, your doctor cares more about what is convenient for him than about your medical needs.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

3. Your doctor's medical skills are not as good as they should be.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

4. Your doctor is extremely thorough and careful.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

5. You completely trust your doctor's decisions about which medical treatments are best for you.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

6. Your doctor is totally honest in telling you about all of the different treatment options available for your condition.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

7. Your doctor only thinks about what is best for you.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

8. Sometimes, your doctor does not pay full attention to what you are trying to tell him.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

9. You have no worries about putting your life in your doctor's hands.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

10. All in all, you have complete trust in your doctor.

Strongly agree Agree Neutral Disagree Strongly disagree

Annexe 4 : Echelle de confiance de Wake Forest, version française
Après avoir lu chaque proposition, entourer la réponse correspondant à votre degré d'accord ou de désaccord

1. Votre médecin mettra tout en œuvre pour vous soigner.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

2. Votre médecin semble parfois se préoccuper davantage de ses besoins que de votre prise en charge.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

3. Votre médecin n'est pas aussi compétent qu'il devrait l'être.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

4. Votre médecin est particulièrement consciencieux et attentif.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

5. Vous faites confiance à votre médecin concernant les traitements médicaux les plus adaptés pour vous.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

6. Votre médecin vous présente l'ensemble des possibilités justifiées par votre état.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

7. Votre médecin ne pense qu'à votre bien.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

8. Parfois, votre médecin n'accorde pas toute son attention à ce que vous essayez de lui dire.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

9. Vous n'avez aucune inquiétude à remettre votre vie entre les mains de votre médecin.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

10. Globalement, vous avez une confiance totale en votre médecin.

Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Neutre, Plutôt pas d'accord, Pas d'accord du tous

Annexe 5 : Tableau des résultats descriptifs de l'étude (partie 1)

		Effectif (n=372)	Pourcentage (%)
Sexe			
	Homme	138	37,1
	Femme	234	62,9
Age			
	Moins de 20 ans	18	4,8
	entre 20 et 29 ans	65	17,5
	entre 30 et 39 ans	88	23,7
	entre 40 et 49 ans	37	9,9
	entre 50 et 59 ans	70	18,8
	entre 60 et 69 ans	64	17,2
	entre 70 et 79 ans	18	4,8
	80 ans ou plus	12	3,2
Catégorie Socio Professionnelle			
	Cadre/ Profession intellectuelle supérieure	116	31,2
	Profession intermédiaire (instituteurs, fonctionnaires, administratifs, personnels de services)	82	22,0
	Profession médicale ou paramédicale	19	5,1
	Employé	33	8,9
	Artisan/ commerçant/ Chef d'entreprise	18	4,8
	Ouvrier	4	1,1
	Etudiant	33	8,9
	Retraité	57	15,3
	Autre	10	2,7
Medecin traitant			
	oui	341	91,7
	non	31	8,3
Confiance en son médecin traitant			
	Pas du tout d'accord	10	2,7
	Plutôt pas d'accord	32	8,6
	Neutre	56	15,1
	Plutôt d'accord	151	40,6
	Tout à fait d'accord	123	33,1
Connaissance du placebo			
	oui	357	96,0
	non	15	4,0
Douleurs chroniques			
	oui	137	36,8
	non	235	63,2
Fréquence de la prise de traitements contre la douleur ?			
	Au moins une fois par jour	30	8,1
	Au moins une fois par semaine	46	12,4
	Au moins une fois par mois	119	32,0
	Moins d'une fois par mois	177	47,6
Différence d'efficacité perçue entre différentes spécialités du paracétamol			
	Oui	74	19,9
	Non	298	80,1
Traitement perçu comme étant le plus efficace dans la sous catégorie des "oui" (n=74)			
	DOLIPRANE®	23	31,1
	EFFERALGAN®	19	25,7
	Paracetamol	9	12,2
	DAFALGAN®	21	28,4
	Ne se prononce pas	2	2,7
Délai d'efficacité perçue			
	de 0 à 10 minutes	10	2,7
	de 11 à 20 minutes	83	22,3
	de 21 à 30 minutes	113	30,4
	de 31 à 40 minutes	89	23,9
	de 41 à 50 minutes	29	7,8
	de 51 minutes à 1 heure	16	4,3
	Supérieur à 1 heure	32	8,6

Annexe 5 : Tableau des résultats descriptifs de l'étude (partie 2)

	Effectif (n=372)	Pourcentage (%)
Acceptabilité d'un traitement placebo en cas de prescription par le medecin traitant		
Oui, seul	84	22,6
Oui en association avec un médicament ayant un principe actif	63	16,9
Oui, mais après la prescription d'un médicament avec un principe actif	34	9,1
Non	191	51,3
Perception de l'effet placebo		
Positive	147	39,5
Sans avis	173	46,5
Negative	52	14,0
Recours anterieur à l'homéopathie		
Oui	272	73,1
Non	100	26,9
Indication de l'homéopathie dans la sous catégorie des "oui" (n=272)		
Douleur	65	23,9
Anxiété, stress	101	37,1
Maladies Inf	78	28,7
Autre	22	8,1
NSP	6	2,2
Efficacité perçue de l'homéopathie dans la sous catégorie des "oui" (n=272)		
Oui	180	66,2
Non	88	32,4
Ne se prononce pas	4	1,5

Annexe 6 : Tableau des résultats du test de Wake Forest de l'étude

	Effectif (n=372)	Pourcentage (%)
a. Votre médecin mettra tout en œuvre pour vous soigner		
1= Pas du tout d'accord	2	0,5
2= Plutôt pas d'accord	10	2,7
3= Neutre	27	7,3
4= Plutôt d'accord	150	40,3
5= Tout à fait d'accord	183	49,2
b. Votre médecin semble se préoccuper davantage de votre prise en charge que de ses propres besoins		
1= Pas du tout d'accord	11	3,0
2= Plutôt pas d'accord	23	6,2
3= Neutre	70	18,8
4= Plutôt d'accord	127	34,1
5= Tout à fait d'accord	141	37,9
c. Votre médecin vous semble aussi compétent qu'il devrait l'être		
1= Pas du tout d'accord	4	1,1
2= Plutôt pas d'accord	18	4,8
3= Neutre	29	7,8
4= Plutôt d'accord	171	46,0
5= Tout à fait d'accord	150	40,3
d. Votre médecin est particulièrement consciencieux et attentif		
1= Pas du tout d'accord	3	0,8
2= Plutôt pas d'accord	18	4,8
3= Neutre	32	8,6
4= Plutôt d'accord	143	38,4
5= Tout à fait d'accord	176	47,3
e. Vous faites confiance à votre médecin concernant les traitements médicaux les plus adaptés pour vous		
1= Pas du tout d'accord	4	1,1
2= Plutôt pas d'accord	18	4,8
3= Neutre	30	8,1
4= Plutôt d'accord	176	47,3
5= Tout à fait d'accord	144	38,7
f. Votre médecin vous présente l'ensemble des possibilités justifiées par votre état		
1= Pas du tout d'accord	6	1,6
2= Plutôt pas d'accord	42	11,3
3= Neutre	59	15,9
4= Plutôt d'accord	156	41,9
5= Tout à fait d'accord	109	29,3
g. Votre médecin ne pense qu'à votre bien		
1= Pas du tout d'accord	1	0,3
2= Plutôt pas d'accord	7	1,9
3= Neutre	54	14,5
4= Plutôt d'accord	166	44,6
5= Tout à fait d'accord	144	38,7
h. Votre médecin accorde toujours toute son attention à ce que vous essayez de lui dire		
1= Pas du tout d'accord	6	1,6
2= Plutôt pas d'accord	23	6,2
3= Neutre	39	10,5
4= Plutôt d'accord	144	38,7
5= Tout à fait d'accord	160	43,0
i. Vous n'avez aucune inquiétude à remettre votre vie entre les mains de votre médecin		
1= Pas du tout d'accord	18	4,8
2= Plutôt pas d'accord	29	7,8
3= Neutre	59	15,9
4= Plutôt d'accord	141	37,9
5= Tout à fait d'accord	125	33,6
j. Globalement, vous avez une confiance totale en votre médecin		
1= Pas du tout d'accord	10	2,7
2= Plutôt pas d'accord	32	8,6
3= Neutre	56	15,1
4= Plutôt d'accord	151	40,6
5= Tout à fait d'accord	123	33,1

Annexe 7 : Tableau des résultats du test de Wake Forest de l'étude

Score total de Wake Forest	Effectif (n=372)	Pourcentage (%)
10	0	0,0
11	0	0,0
12	0	0,0
13	0	0,0
14	0	0,0
15	1	0,3
16	1	0,3
17	0	0,0
18	1	0,3
19	2	0,5
20	0	0,0
21	2	0,5
22	2	0,5
23	2	0,5
24	1	0,3
25	2	0,5
26	4	1,1
27	4	1,1
28	4	1,1
29	3	0,8
30	8	2,2
31	4	1,1
32	10	2,7
33	7	1,9
34	9	2,4
35	10	2,7
36	12	3,2
37	13	3,5
38	15	4,0
39	14	3,8
40	27	7,3
41	18	4,8
42	23	6,2
43	19	5,1
44	19	5,1
45	16	4,3
46	12	3,2
47	14	3,8
48	29	7,8
49	18	4,8
50	46	12,4

Score de Wake Forest	Mediane = 42;[37;47,75]
----------------------	-------------------------

Annexe 8 : Analyse univariée des résultats de l'étude

	OR	IC95	p
Sexe	1,59	0,93 - 2,70	0,087
Age (variable continue)	0,97	0,96 - 0,99	<0,001
Age (variable catégorielle)	0,8	0,69 - 0,92	0,002
CSP	0,99	0,91 - 1,09	0,898
Avoir un médecin traitant	1,28	0,50 - 3,25	0,603
Avoir confiance en son médecin	1,03	0,8 - 1,32	0,822
Wake Forest	1,28	0,8 - 1,32	0,603
Connaissance effet placebo	0,55	0,15 - 2,02	0,363
Douleur chronique	1,37	0,81 - 2,34	0,241
Fréquence de recours aux antalgiques	1,07	0,81 - 1,41	0,628
Différence d'efficacité perçue	1,9	1,00 - 3,60	0,05
Délai d'efficacité perçu	1,07	0,9 - 1,27	0,43
Acceptabilité placebo prescrit	1,57	1,29 - 1,92	<0,001
Perception de l'effet placebo	0,42	0,29 - 0,61	<0,001
Prise d'homéopathie	1,19	0,67 - 2,13	0,549
Efficacité perçue de l'homéopathie	1,03	0,54 - 1,98	0,931

Annexe 9 : Analyse multivariée en régression logistique avec la part perçue d'effet placebo comme variable quantitative continue

	OR	IC95	p
Sexe	2,17	1,09 - 4,30	0,028
Age (variable continue)	0,93	0,83 - 1,04	0,226
CSP	1,05	0,93 - 1,18	0,441
Avoir un médecin traitant	1,09	0,34 - 3,47	0,883
Avoir confiance en son médecin	0,86	0,43 - 1,71	0,658
Wake Forest	1,02	0,92 - 1,12	0,729
Connaissance effet placebo	1,29	0,30 - 5,46	0,73
Douleur chronique	1,45	0,73 - 2,92	0,29
Fréquence de recours aux antalgiques	1,24	0,86 - 1,79	0,245
Différence d'efficacité perçue	1,12	0,52 - 2,45	0,768
Délai d'efficacité perçue	1,06	0,87 - 1,29	0,568
Acceptabilité placebo prescrit	1,39	1,06 - 1,81	0,017
Perception de l'effet placebo	0,69	0,42 - 1,13	0,14
Efficacité perçue de l'homéopathie	0,88	0,45 - 1,73	0,707

Annexe 10: Analyse multivariée en régression logistique avec la part perçue d'effet placebo comme variable catégorielle dichotomisée par sa médiane

	OR	IC95	p
Sexe	1,85	1,0002 - 3,4301	0,049
Age (variable continue)	0,99	0,9706 - 1,0065	0,214
CSP	1,09	0,9810 - 1,2163	0,107
Avoir un médecin traitant	1,05	0,3812 - 3,1248	0,925
Avoir confiance en son médecin	0,75	0,3956 - 1,4384	0,39
Wake Forest	1,05	0,9564 - 1,1444	0,332
Connaissance effet placebo	3,41	0,7786 - 24,4401	0,145
Douleur chronique	1,07	0,5638 - 2,0332	0,825
Fréquence de recours aux antalgiques	1,14	0,8130 - 1,6226	0,447
Différence d'efficacité perçue	1,44	0,7094 - 2,9007	0,305
Délai d'efficacité perçu	1,1	0,9144 - 1,3155	0,317
Acceptabilité placebo prescrit	1,49	1,1682 - 1,9051	0,001
Perception de l'effet placebo	0,83	0,5235 - 1,3043	0,42
Efficacité perçue de l'homéopathie	0,78	0,4176 - 1,4590	0,434

Annexe 11: Tableau des résultats de l'analyse descriptive dans la population générale sans les professions médicales ou paramédicales en comparaison avec les personnes exerçant une profession médicale ou paramédicale (partie 1)

		<i>Population générale sans les professions médicales ou paramédicales</i>		<i>Professions médicales ou paramédicales</i>	
		Effectif (n=353)	Pourcentage (%)	Effectif (n=91)	Pourcentage (%)
Sexe					
	Homme	130	36,8	24	26,4
	Femme	223	63,2	67	73,6
Age					
	Moins de 20 ans	18	5,1	0	0,0
	entre 20 et 29 ans	64	18,1	19	20,9
	entre 30 et 39 ans	85	24,1	39	42,9
	entre 40 et 49 ans	35	9,9	6	6,6
	entre 50 et 59 ans	65	18,4	14	15,4
	entre 60 et 69 ans	60	17,0	9	9,9
	entre 70 et 79 ans	17	4,8	1	1,1
	80 ans ou plus	9	2,5	3	3,3
Catégorie Socio Professionnelle					
	Cadre/ Profession intellectuelle supérieure	116	32,9	0	0,0
	Profession intermédiaire (instituteurs, fonctionnaires, administratifs, ...)	82	23,2	0	0,0
	Profession médicale ou paramédicale	0	0,0	91	100,0
	Employé	33	9,3	0	0,0
	Artisan/ commerçant/ Chef d'entreprise	18	5,1	0	0,0
	Ouvrier	4	1,1	0	0,0
	Etudiant	33	9,3	0	0,0
	Retraité	57	16,1	0	0,0
	Autre	10	2,8	0	0,0
Medecin traitant					
	oui	325	92,1	81	89,0
	non	28	7,9	10	11,0
Confiance en son médecin traitant					
	Pas du tout d'accord	10	2,8	1	1,1
	Plutôt pas d'accord	30	8,5	4	4,4
	Neutre	53	15,0	14	15,4
	Plutôt d'accord	145	41,1	41	45,1
	Tout à fait d'accord	115	32,6	31	34,1
Connaissance du placebo					
	oui	338	95,8	91	100,0
	non	15	4,2	0	0,0
Douleurs chroniques					
	oui	131	37,1	22	24,2
	non	222	62,9	69	75,8
Fréquence de la prise de traitements contre la douleur ?					
	Au moins une fois par jour	28	7,9	3	3,3
	Au moins une fois par semaine	44	12,5	12	13,2
	Au moins une fois par mois	116	32,9	24	26,4
	Moins d'une fois par mois	165	46,7	52	57,1
Différence d'efficacité perçue entre différentes spécialités du paracétamol					
	Oui	71	20,1	5	5,5
	Non	282	79,9	86	94,5
Traitement perçu comme étant le plus efficace dans la sous catégorie des "oui"					
	DOLIPRANE®	23	32,4	0	0,0
	EFFERALGAN®	17	23,9	2	40,0
	Paracetamol	9	12,7	0	0,0
	DAFALGAN®	20	28,2	1	20,0
	Ne se prononce pas	2	2,8	2	40,0
Délai d'efficacité perçue					
	de 0 à 10 minutes	10	2,8	2	2,2
	de 11 à 20 minutes	81	22,9	14	15,4
	de 21 à 30 minutes	106	30,0	30	33,0
	de 31 à 40 minutes	84	23,8	12	13,2
	de 41 à 50 minutes	25	7,1	12	13,2
	de 51 minutes à 1 heure	16	4,5	3	3,3
	Supérieur à 1 heure	31	8,8	3	3,3

Annexe 11: Tableau des résultats de l'analyse descriptive dans la population générale sans les professions médicales ou paramédicales en comparaison avec les personnes exerçant une profession médicale ou paramédicale (partie 2)

	<i>Population générale sans les professions médicales ou paramédicales</i>		<i>Professions médicales ou paramédicales</i>	
	Effectif (n=353)	Pourcentage (%)	Effectif (n=91)	Pourcentage (%)
Acceptabilité d'un traitement placebo en cas de prescription par le médecin traitant				
Oui, seul	81	22,9	15	16,5
Oui en association avec un médicament ayant un principe actif	62	17,6	16	17,6
Oui, mais après la prescription d'un médicament avec un principe actif	33	9,3	2	2,2
Non	177	50,1	58	63,7
Perception de l'effet placebo				
Positive	140	39,7	49	53,8
Sans avis	169	47,9	29	31,9
Negative	44	12,5	13	14,3
Recours antérieur à l'homéopathie				
Oui	257	72,8	69	75,8
Non	96	27,2	22	24,2
Indication de l'homéopathie dans la sous catégorie des "oui"				
Douleur	58	22,6	13	18,8
Anxiété, stress	96	37,4	30	43,5
Maladies Inf	76	29,6	19	27,5
Autre	21	8,2	7	10,1
NSP	6	2,3	0	0
Efficacité perçue de l'homéopathie dans la sous catégorie des "oui, dans la douleur"				
Oui	39	67,2	8	61,5
Non	19	32,8	5	38,5
Ne se prononce pas	0	0,0	0	0,0

Titre : Etude de la part perçue d'effet placebo par les patients de médecine générale vis-à-vis d'un antalgique: le Paracétamol

Résumé :

INTRODUCTION : L'attente du patient vis à vis d'un traitement est un élément prépondérant dans l'efficacité de ce dernier et constitue l'un des principaux facteurs pouvant influencer l'effet placebo. Dans un contexte où le Paracétamol est le traitement le plus prescrit en France et où certaines études remettent en cause l'efficacité intrinsèque de cette molécule comme antalgique, il semblait pertinent de tenter de mesurer la part perçue d'effet placebo par les patients et d'en identifier les déterminants.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, descriptive, quantitative et multicentrique, visant à évaluer la part perçue d'effet placebo par les patients vis à vis du Paracétamol au moyen d'un auto questionnaire distribué dans trois cabinets de médecine générale en Ile de France.

RESULTAT : L'étude a porté sur 372 patients. La part d'efficacité attribuée par les patients à l'effet placebo est estimée en moyenne à 30%. Elle est statistiquement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et d'autant plus faible que les patients sont âgés. Elle est également liée à la perception positive que les patients ont vis à vis de l'effet placebo et à l'acceptabilité d'une éventuelle prescription d'un placebo par leur médecin traitant.

CONCLUSION : La connaissance et la prise en compte de la part perçue d'effet placebo par les patients permettraient d'optimiser et de potentialiser l'efficacité du traitement et ainsi constituer une ressource thérapeutique peu onéreuse et puissante, à condition d'être adaptée à chaque patient et chaque situation.

Mots clés : effet placebo, antidouleur, Paracétamol, perception du patient, relation médecin-malade, médecine générale

Titre : Study of the perceived share of placebo effect by patients of general medicine with respect to an analgesic: Paracetamol

Summary :

INTRODUCTION: The patient's expectation for a given treatment is a major factor in the efficacy of the treatment and is one of the main factors influencing the placebo effect. In a context where paracetamol is the most prescribed treatment in France and as some studies raise questions about the intrinsic efficacy of this molecule as analgesic, it seemed relevant to try to measure the perceived share of placebo effect by patients and identify its determinants.

MATERIAL AND METHOD: We performed an observational, cross-sectional, descriptive, quantitative and multicentric study to evaluate the perceived share of placebo effect by patients with Paracetamol through a self-evaluation survey distributed in three Ile de France based medical practices.

RESULTS: The study involved 372 patients. The share of efficacy awarded by patients to the placebo effect is estimated to average 30%. It is statistically higher in men population than in women and this proportion decreased for elderly patients. It is also related to the positive perception that patients have of the placebo effect and the acceptability of a prescription of a placebo by their referring physician.

CONCLUSION: Knowing and taking into account the perceived share of placebo effect by patients would optimize and potentiate the effectiveness of the treatment and thus constitute a cheap and powerful therapeutic resource that has to be adapted to each patient and each situation.

Keywords: Placebo effect, pain killer, paracetamol, patient perception, physician-patient relationship, general medicine