



HAL
open science

La place de l'effet placebo dans l'hypnose médicale

Jessica Bismuth

► **To cite this version:**

Jessica Bismuth. La place de l'effet placebo dans l'hypnose médicale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03263946

HAL Id: dumas-03263946

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03263946>

Submitted on 17 Jun 2021

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

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 04/07/2018

par **BISMUTH Jessica**

LA PLACE DE L'EFFET PLACEBO DANS L'HYPNOSE MEDICALE

Directeur de thèse : M. le Professeur Vianney DESCROIX.

J U R Y

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Assesseur

Mme la Docteure Justine SCAVINER

Assesseur

Mme la Docteure Bouchra SOJOD

Assesseur

M. le Docteur Eliott ZAGHROUN

Assesseur

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 04/07/2018

par **BISMUTH Jessica**

née le 31/08/1990

LA PLACE DE L'EFFET PLACEBO DANS L'HYPNOSE MEDICALE

Directeur de thèse : M. le Professeur Vianney DESCROIX.

J U R Y

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Assesseur

Mme la Docteure Justine SCAVINER

Assesseur

Mme la Docteure Bouchra SOJOD

Assesseur

M. le Docteur Eliott ZAGHROUN

Assesseur

UNIVERSITE PARIS DIDEROT-PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Assesseur

Mme la Docteure Justine SCAVINER

Assesseur

Mme la Docteure Bouchra SOJOD

Assesseur

M. le Docteur Eliott ZAGHROUN

Assesseur

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Pharmacie
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier

*Un grand merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et de m'avoir proposé ce sujet. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre grande patience, vos conseils, vos corrections ainsi que pour votre bienveillance.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.*

M. le Docteur Philippe GATEAU

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Merci pour tous ces jeudis après-midi de prothèse à Rothschild, pour votre enseignement, votre bienveillance et l'attention que vous avez portée à ce travail.

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je vous remercie de m'accorder de votre temps précieux pour juger de mon travail et vous remercie également de l'intérêt que vous y avez porté.

Mme le Docteur Héléne RANGÉ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je vous remercie de l'honneur de votre présence et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Mme le Docteur Justine SCAVINER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence lors de la présentation de mon travail et de l'attention que vous y avez portée.

Mme le Docteur Bouchra SOJOD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie pour toutes ces chirurgies auxquelles j'ai eu le privilège d'assister, pour tous vos conseils bienveillants et votre bonne humeur. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce travail.

M. le Docteur Eliott ZAGHROUN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie de l'honneur de votre présence et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 3 |
| 1. L'HYPNOSE MEDICALE | 5 |
| 1.1. Histoire de l'hypnose | 5 |
| 1.1.1. Dans l'antiquité..... | 5 |
| 1.1.2. Le magnétisme animal | 6 |
| 1.1.3. L'hypnose contemporaine..... | 9 |
| 1.2. Définition de l'hypnose..... | 11 |
| 1.3. L'individu au cœur du processus d'hypnose | 14 |
| 1.4. Mécanismes neurobiologiques | 15 |
| 1.4.1. Manifestations neuro-motrices..... | 15 |
| 1.4.2. L'analgésie hypnotique | 16 |
| 1.5. Indications et utilisations analgésiques de l'hypnose médicale | 18 |
| 2. L'EFFET PLACEBO | 22 |
| 2.1. Définition..... | 22 |
| 2.2. Mécanismes psychologiques et neurobiologiques de l'effet placebo analgésique | 25 |
| 2.2.1. Les mécanismes psychologiques de l'effet placebo | 26 |
| 2.2.1.1. La notion d'expectation | 27 |
| 2.2.1.2. La notion de conditionnement | 29 |
| 2.2.2. Les mécanismes neurobiologiques et l'apport de l'imagerie..... | 31 |
| 2.2.2.1. Les mécanismes neurobiologiques | 31 |
| 2.2.2.2. La neuro-imagerie de l'effet placebo..... | 36 |
| 2.3. Utilisations et intérêts thérapeutiques de l'analgésie placebo | 37 |
| 2.3.1. L'effet placebo dans la fibromyalgie..... | 37 |
| 2.3.2. L'effet placebo dans les migraines..... | 38 |
| 2.3.3. L'effet placebo dans la maladie de Parkinson | 38 |
| 2.3.4. L'effet placebo dans d'autres atteintes psychiatriques et neurobiologiques..... | 40 |
| 2.3.4.1. La sclérose en plaque (SEP) | 40 |
| 2.3.4.2. La maladie de Huntington (MH) | 41 |
| 2.3.4.3. La maladie d'Alzheimer | 41 |
| 2.3.4.4. La schizophrénie | 42 |
| 2.3.4.5. L'épilepsie..... | 43 |
| 2.3.4.6. Dépendance et Trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA)..... | 43 |
| 2.4. L'effet nocebo..... | 44 |
| 3. LIENS ENTRE L'EFFET PLACEBO ET L'HYPNOSE MEDICALE..... | 48 |
| 3.1. Placebo versus hypnose médicale : Différences et similitudes | 48 |
| 3.2. Discussion | 52 |
| CONCLUSION | 54 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 55 |

Introduction

Traversant les âges et les cultures en empruntant différentes appellations comme « le somnambulisme », « le shamanisme » ou encore, « le magnétisme », l'hypnose a aussi bien fasciné qu'effrayé les populations.

Le 5 Mars 2013, l'Académie Nationale de Médecine reconnaît l'hypnose thérapeutique comme une thérapie complémentaire. De plus, en 2013, 700 essais cliniques, en lien avec l'hypnose, sont répertoriés sur Pubmed (Bioy et al. 2013).

L'hypnose peut être considérée comme un état naturel que chaque personne peut expérimenter quotidiennement de façon spontanée.

Elle peut également être envisagée comme un état modifié de conscience. Au cours de celui-ci, chaque personne peut accéder à des ressources qui lui sont propres grâce à l'hyperactivité neuronale de certaines régions de leur cerveau. D'après Jean Godin, hypnothérapeute, ce mode de fonctionnement particulier apporte des « possibilités supplémentaires d'action de l'esprit sur le corps » (Bioy et al. 2013).

L'hypnose médicale (et plus particulièrement l'hypno-analgésie) est enseignée dans les universités depuis le milieu des années 2000 et n'est plus uniquement l'apanage des psychiatres (Gueguen et al. 2015).

La formation du chirurgien-dentiste à cette technique semble être incontournable. En effet, l'apprentissage de ce type d'alternative permettrait de prendre en charge plus facilement les patients phobiques mais également la population pédiatrique qui représente une patientèle difficile à traiter et à soigner à cause de leur manque de discernement et d'autonomie (Gueguen et al. 2015).

L'effet placebo est, quant à lui, le plus souvent impliqué dans le processus de diminution de la douleur. Utilisé en permanence dans les études d'AMM (d'Autorisation de Mise sur le Marché) en double aveugle, celui-ci joue un rôle majeur dans la réponse psychologique des patients.

L'objectif de notre analyse est essentiellement de déterminer s'il existe des similitudes entre l'hypnose médicale et l'effet placebo au travers de leur action analgésique.

Cependant, avant de rechercher des points communs, il est intéressant de se demander si l'hypnose existe réellement ou si elle ne relève pas uniquement d'un quelconque effet placebo.

Dans ce travail, nous commencerons par définir l'hypnose médicale, les mécanismes biologiques impliqués durant le processus et son utilisation analgésique.

Dans un second temps, nous détaillerons l'effet placebo et notamment son intérêt dans le traitement de la douleur.

Enfin, nous ferons une brève comparaison entre les deux pratiques et nous finirons par une courte discussion.

1. L'HYPNOSE MEDICALE

Les mécanismes associés aux résultats de l'hypnose médicale se révèlent complexes.

Dans cette première partie, nous allons commencer par détailler l'histoire de l'hypnose médicale et en donner une définition.

Dans un second temps, nous analyserons les mécanismes neurobiologiques ambigus associés à cette pratique médicale. Nous étudierons ensuite le rôle clé que joue le patient dans l'obtention des résultats et nous conclurons sur les différents effets de l'hypnose médicale sur la vie humaine.

1.1. Histoire de l'hypnose

Ancienne et riche, l'histoire de l'hypnose permet de comprendre l'évolution des concepts et donc de sa pratique. Néanmoins, l'hypnose actuelle diffère grandement des modèles initiaux. D'ailleurs, le terme « hypnose » n'apparaît qu'au XIXe siècle (Bioy et al. 2013).

1.1.1. Dans l'antiquité

Dans l'Egypte antique, des papyrus témoignant de séances de soins par suggestion durant le sommeil ont été découverts.

Par ailleurs, un manuscrit datant d'il y a environ 6 000 ans, montre qu'en Mésopotamie les sumériens pratiquaient l'accompagnement par le langage. Il y est décrit des cas de guérison obtenue grâce aux états modifiés de conscience. Ce manuscrit aborde également les trois états de trances hypnotiques que Charcot développera au XIXe siècle, à savoir la léthargie, la catalepsie et le somnambulisme (Bioy et al. 2013).

Un autre manuscrit, cette fois-ci découvert en Egypte et datant du IIIe siècle, témoigne de l'existence de « temples du sommeil » dans lesquels des prêtres chuchotent, à l'oreille de personnes assoupies, des paroles douces et apaisantes ayant, d'après ce document, le pouvoir de les soigner (Bioy et al. 2013).

1.1.2. Le magnétisme animal

- *PARACELSE*

Médecin et philosophe suisse du XVI^e siècle, Paracelse fut le premier à évoquer clairement l'action de l'esprit sur le corps. Théorie que Mesmer nommera bien des années plus tard « le magnétisme animal ». Ses premiers écrits à ce sujet datent des années 1520 (Bioy et al. 2013).

- *MESMER*

Disciple spirituel de Paracelse, Franz Anton Mesmer, scientifique allemand commence à acquérir une certaine notoriété à partir de 1766 ; il publie sa thèse de doctorat, *De l'influence des planètes sur le corps humain*. Il crée alors le terme de « magnétisme animal » (Bioy et al 2013).



Figure 1 : Franz Anton Mesmer (3)

D'après Mesmer, chaque individu est traversé par un fluide qui conditionne son état de santé. Selon lui, les maladies sont des obstacles à la circulation de ce fluide et son rôle est de le rééquilibrer à l'aide d'aimant afin d'apaiser ces personnes. Ceci s'accompagne souvent de convulsions.

Cependant, ses activités suscitent des interrogations et des critiques de la part du milieu scientifique. Ainsi, Louis XVI, en 1784, nomme plusieurs commissions afin d'évaluer la crédibilité à apporter à la pratique du magnétisme animal. Elles sont menées notamment par Antoine Lavoisier ou encore Benjamin Franklin, ambassadeur des Etats-Unis. Celles-ci

affirment que le magnétisme animal n'est que le fruit de l'imagination (Simonnet-Garcia, 2014) et un rapport secret émanant de ces commissions conclut que le traitement magnétique serait dangereux pour les mœurs (Bioy et al.2013).

Messmer avait de nombreux élèves au sein de la Société de l'harmonie qu'il fonde en 1782, notamment Armand Marc Jacques de Chastenet, marquis de Puységur, et ses deux frères. Pour lui, son implication dans la guérison des malades est fondamentale (Kaptchuk et al. 2009).

- *LE MARQUIS DE PUYSEGUR.*

Puységur se distingue de Messmer sur un point très important ; il se considère comme un outil qui aide le patient mais ce dernier est seul maître de sa guérison.

Dans son domaine situé dans l'Oise, Puységur s'exerce au mesmérisme sur le personnel du château. Par hasard, en 1784, il hypnotise le fils d'une famille paysanne à son service. Il réussit le plonger dans une transe somnambulique. Il décrit ceci comme une veille, un « sommeil magnétique ». Il montre que le sujet en état de transe peut tenir une discussion avec son thérapeute, qu'il reste conscient. De plus, il affirme que les convulsions ne constituent qu'un effet parasite occasionnel.

Pour Puységur, la communication thérapeute/patient constitue le noyau dur du processus d'hypnose (Bioy et al. 2013).

- *JOSEPH PHILIPPE FRANCOIS DELEUZE*

Disciple de Puységur, Deleuze publie en 1813 *L'Histoire Critique du Magnétisme Animal*. Cet ouvrage retrace l'ensemble des recherches de l'époque en matière de magnétisme animal. Ce qui est intéressant dans le travail de Deleuze, c'est l'importance qu'il donne au lien affectif qui se crée entre le thérapeute et le patient (Bioy et al. 2013).

- *JAMES BRAID (1795-1860)*

Médecin écossais, Braid s'intéresse au magnétisme animal à partir de 1841, après avoir assisté à la démonstration d'un magnétiseur franco-suisse.

Braid cherche alors à donner une explication scientifique à ce phénomène.

Dans son livre publié en 1843, *Neurypnologie, Traité du sommeil nerveux ou hypnotisme, considéré dans ses relations avec le magnétisme animal*, il explique que la fixation visuelle permet de plonger un individu dans un sommeil artificiel et que les suggestions de l'intervenant guide l'imagination de l'individu, permettant ainsi de rendre ces dernières réalisables. Dans cet ouvrage, Braid utilise le terme « d'hypnose » qu'il renommera en 1847 « monoïdéisme ». Cependant, ce terme ne marquera pas les esprits. Néanmoins, le terme « hypnose » est proposé en 1820 par Etienne Félix d'Hévin de Cuvillers.

L'hypnose commence à prendre une grande ampleur dans le milieu médical. Braid l'utilise afin de réaliser des interventions chirurgicales parfois complexes.

Jules Cloquet, chirurgien français de la fin du XIXe siècle, réussit même à pratiquer une mastectomie en n'utilisant que l'hypnose comme anesthésiant et analgésiant.

Après la mort de Braid, l'intérêt pour l'hypnose diminue. Il faudra attendre une vingtaine d'années pour que deux écoles de médecine la remettent en avant sur le plan scientifique ; l'Ecole de la Salpêtrière et l'Ecole de Nancy (Bioy et al. 2013).

- *L'ECOLE DE NANCY.*

Elle est composée du médecin Ambroise-Auguste Liébeault, du professeur de médecine Hyppolyte Bernheim, du juriste Jules Liégeois et du médecin Henri Beaunis.

Liébeault s'intéresse à l'hypnose dès les années 1860. Il donne une importance toute particulière au vécu du patient, à son histoire personnelle. Il pense que ses maux trouvent leur origine dans le passé.

Les hypothèses de Liébeault intéressent Bernheim et ce dernier lui propose une collaboration. C'est ainsi que naît l'Ecole de Nancy. Elle permet de réintroduire l'hypnose dans le milieu médical.

Pour eux, l'hypnose est un état physiologie qui doit être abordé de manière non agressive. La suggestion verbale y occupe une position centrale (Bioy et al. 2013).

- *JEAN-MARTIN CHARCOT ET L'ECOLE DE LA SALPETRIERE.*

Charcot, pionnier mondialement connu de la neurologie moderne, crée en 1878, l'Ecole de la Salpêtrière. Il considère l'hypnose comme un état pathologique associé à l'hystérie qui serait dû à un trouble fonctionnel du système nerveux. Il l'utilise aussi comme base de recherche, en essayant de placer ses patientes en état de crise afin de reproduire leurs symptômes et de les interpréter.

Le médecin décrit, grâce à ses expérimentations, trois états : la léthargie, la catalepsie et le somnambulisme. Charcot réussit ainsi à introduire l'hypnose dans un des hôpitaux les plus connus de l'époque.

Au sein de l'Ecole de la Salpêtrière, Charcot compte de nombreux collaborateurs tels que Joseph Babinski, Pierre Janet ou encore Georges Gilles de la Tourette. Sigmund Freud fut même reçu pour participer à des recherches. En 1885, il participa d'ailleurs, au côté de Liébault, Charcot, Richet ou encore Babinski, au premier Congrès International de l'Hypnotisme Expérimental et Thérapeutique (Bioy et al. 2013).

Les deux écoles contribuent à l'âge d'or de l'hypnose. Cependant, elles s'opposent sur un point important. Pour l'Ecole de Nancy, l'hypnose est un « état naturel » alors que pour l'Ecole de la Salpêtrière, l'hypnose est un « état psychologique ». Il faudra attendre plusieurs années pour que soit découverte une zone du cerveau consacrée aux états modifiés de conscience qui prouvera que l'hypnose ne constitue pas un symptôme de l'hystérie (Bioy et al. 2013).

D'ailleurs la méthode Coué, fondée sur l'autosuggestion et l'autohypnose, est créée par Emile Coué de la Châtaigneraie. Ce psychologue et pharmacien français a fait partie de l'Ecole de Nancy (Bioy et al. 2013).

1.1.3. L'hypnose contemporaine

- *MILTON HYLAND ERICKSON*

Au XXe siècle, Erickson, psychiatre américain, comprit que le malade représentait le véritable acteur de sa guérison et que la thérapeute n'avait aucun pouvoir sur lui (Simonnet-

Garcia, 2014 ; Haley, 2009). Erickson est à l'origine de la conception actuelle de l'hypnose médicale.

Selon lui, la pratique médicale consiste à se « connecter » à son inconscient afin d'y trouver une multitude de ressources et de solutions, réactivée par le biais de suggestions et de métaphores adaptées et personnalisées aux différents problèmes que le patient rencontre (Simonnet-Garcia, 2014 ; Haley, 2009). De plus, rappelons que les neurosciences ont largement permis le retour de l'hypnose en prouvant que l'activité cérébrale était modifiée dans le cas d'une expérience hypnotique.

Pour Erickson, l'hypnose est un processus naturel et physiologique. Il affirme que les individus sont en possession des ressources nécessaires à leur bien-être. Il met d'ailleurs en place des méthodes d'approche interpersonnelle dont le but est de libérer le potentiel des patients afin d'améliorer leur état (Simonnet-Garcia, 2014 ; Haley, 2009).

Ainsi, la psychothérapie est pratiquée par les patients eux-mêmes. Le thérapeute, quant à lui, donne au patient les outils pour la faire. La communication est au cœur de son exercice (Bioy et al. 2013).

Les théories éricksonniennes sont introduites en France dans les années 80 par Jean Godin. Il est d'ailleurs le fondateur de l'Institut Milton Erickson.

- *FRANÇOIS ROUSTANG*

Philosophe français du XXe et XXIe siècle, Roustang est un ancien jésuite et psychanalyste devenu hypnothérapeute. Il mena durant des années sa réflexion sur l'hypnose et publia de nombreux ouvrages tels que « La Fin de la plainte », « Il suffit d'un geste » ou encore « Savoir attendre ».

- *JEAN-MARC BENHAIEM*

Praticien hospitalier, le Docteur Benhaiem fonde le premier Diplôme Universitaire d'Hypnose Médicale en Europe au CHU de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Ainsi, l'histoire de l'hypnose médicale remonte à plusieurs milliers d'années. Un grand nombre de personnes y a apporté sa contribution. Ces protagonistes de l'histoire, en

défendant tant bien que mal leurs hypothèses et travaux face au scepticisme scientifique de leur époque, ont participé à la progression des théories sur l'hypnose (Benhaiem, 2012).

Par ailleurs, beaucoup ont essayé de définir de façon concise ce phénomène.

1.2. Définition de l'hypnose

Plusieurs définitions ont été données et elles témoignent des époques et des convictions de leurs auteurs.

Selon le dictionnaire Larousse, « hypnose » est un nom féminin qui tire son origine du grec « *hypnoûn* » qui signifie « s'endormir ». Elle est définie comme « *un état de conscience particulier, entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion* ».

L'INSERM publia en Juin 2015 l'« *Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose* ». Dans ce document, l'état hypnotique est « *un état modifié de conscience, ni un état de vigilance, ni un état de sommeil* » (Gueguen et al. 2015).

Selon Bernheim, l'hypnose serait un « *un état psychique particulier susceptible d'être provoqué et qui augmente à des degrés divers la suggestibilité* » (Gueguen et al. 2015).

Milton Erickson définit l'état d'hypnose par « *un état de conscience particulier qui privilégie le fonctionnement inconscient par rapport au fonctionnement conscient* » et par « *un état de conscience dans lequel vous présentez à votre sujet une communication, avec une compréhension et des idées, pour lui permettre d'utiliser cette compréhension et ces idées à l'intérieur de son propre répertoire d'apprentissages* » (Gueguen et al. 2015).

En 1994, le Comité exécutif de l'American Psychological Association (APA) a élaboré une définition à partir de la multiplicité des positions d'un certain nombre de chercheurs prônant différentes perspectives théoriques. L'hypnose est considérée comme « *une procédure au cours de laquelle un professionnel de santé ou un chercheur suggère, au patient ou au sujet, une expérience capable de changer la perception des sensations, les pensées ou le comportement*. L'APA suggère également que l'hypnose est « *un état de conscience impliquant une attention focalisée et une conscience périphérique réduite caractérisée par une capacité accrue de réponse à la suggestion* » (Kupers et al. 2005).

En 2007, l'Association Française pour l'Étude de l'Hypnose Médicale retient que « l'hypnose est définie comme un processus relationnel accompagné d'une succession de phénomènes physiologiques tels qu'une modification du tonus musculaire, une réduction des perceptions sensorielles (dissociation), une focalisation de l'attention dans le but de mettre en relation un individu avec la totalité de son existence et d'en obtenir des changements physiologiques, des changements de comportements et de pensées» (Bioy et al. 2013).

Cependant, Antoine Bioy, Professeur de Psychologie Clinique à l'Université Paris 8 et ancien responsable scientifique de l'Institut Français d'Hypnose, soutient que « l'hypnose est un mode de fonctionnement psychologique par lequel un sujet, en relation avec un praticien, fait l'expérience d'un champ de conscience élargi. Cette définition implique que la pratique de l'hypnose recouvre deux dimensions, un état de conscience modifiée que l'on nomme état hypnotique et aussi une relation singulière. L'état hypnotique a été caractérisé à la fois par les neurosciences (imagerie cérébrale) et par la psychologie (théorie de la dissociation psychique). Quant à la dimension de la relation, elle renvoie à une communication thérapeutique telle que l'a développée Erickson, par exemple, et à une dimension intersubjective particulièrement étudiée par les hypnoanalystes » (Gueguen et al. 2015).

Beaucoup de ces définitions caractérisent l'hypnose comme un état dans lequel l'individu tourne son attention et se concentre sur un point, de manière à ce que sa conscience du monde extérieur se minimise (Bioy et al. 2013).

Le Docteur Elisabeth Faymonville étudia de façon très approfondie les mécanismes d'action cérébrale de l'hypnose. Pour elle, l'hypnose est « *cette capacité innée de notre cerveau à aller vers un mode de fonctionnement différent qui lui permet de modifier, à ce moment-là, le rapport à soi-même et à son environnement. Ce processus permet par exemple de ne pas ressentir la douleur, de modifier le goût, l'odorat, la vision, d'avoir des hallucinations positives ou négatives* ».

Cependant, pour le Docteur Faymonville, l'hypnose serait plus un processus de conscience qu'un état, car cet « état » varie en permanence entre plusieurs niveaux de conscience (Bioy et al. 2013).

La transe hypnotique permet d'obtenir un état modifié de conscience qu'on appelle la

dissociation ; l'activité mentale consciente et l'activité mentale inconsciente sont disjointes l'une de l'autre mais fonctionnent simultanément.

L'hypnose est un processus naturel. Le sujet contrôle ses comportements, ses choix et bien qu'il se laisse guider par le thérapeute, il peut, s'il le souhaite, interrompre le voyage.

En dehors d'une vision étatique, l'hypnose peut être considérée comme une relation :

- ❖ de l'individu avec son moi intérieur, ses sentiments, ses perceptions.
- ❖ entre l'individu et son thérapeute.

Comme nous l'avons cité précédemment, pour Antoine Bioy, l'hypnose est « *un état de fonctionnement psychologique par lequel un sujet, en relation avec son praticien, fait l'expérience d'un champ de conscience élargi* ». Cette définition englobe les deux relations possibles (Bioy, 2012).

Malgré le grand nombre et la diversité des définitions proposées, aucune n'a fait l'unanimité. Cependant, l'American Psychological Association (APA), principal organisme international reconnu par les milieux scientifiques à l'heure actuelle, a proposé une nouvelle définition de l'hypnose en 2014. Il définit l'hypnose médicale comme « *un état de conscience (consciousness) qui induit une absorption de l'attention et une diminution de la conscience (awareness) caractérisé par une plus grande capacité à répondre aux suggestions*» (Institut Français d'hypnose, 2016).

Par ailleurs, en France en 2018, aucun cadre légal n'entoure la pratique de l'hypnose.

En effet, l'Ordre des Médecins ne reconnaît pas les nombreux Diplômes Universitaires d'hypnose médicale. Les médecins ne sont pas autorisés à indiquer cet exercice sur leur plaque ou leurs ordonnances. En revanche, les chirurgiens dentistes ayant suivi un DU d'hypnose médicale, peuvent le mentionner mais ils doivent au préalable demander une autorisation au Conseil de l'Ordre des Chirurgiens Dentistes (Gueguen et al. 2015).

1.3. L'individu au cœur du processus d'hypnose

L'individu représente l'acteur central d'une séance d'hypnose. En effet, celui-ci est au cœur de l'expérience puisque c'est lui qui va décider de la vivre ou non. Ainsi, un sujet méfiant, hostile à son thérapeute ou se présentant dans un environnement non rassurant ne se laissera pas guider (Benhaïem, 2006).

On peut déterminer trois formes de trances hypnotiques (Benhaïem, 2012)

- la transe spontanée : l'hypnose pouvant être un état physiologique et naturel, les personnes vivent au quotidien des instants de déconnexion afin de maintenir un équilibre mental. Ces « pauses » surviendraient environ toutes les une heure et demie ;
- la transe provoquée : cette transe est déclenchée par l'hypnothérapeute ;
- l'autohypnose : l'individu se rentre dans un état hypnotique grâce à des techniques d'inductions. Il acquiert par l'intermédiaire de cette technique une autonomie dans la prise en charge de ses douleurs, par exemple, et à fortiori s'il souffre de pathologies chroniques.

Une séance d'hypnose se déroule en trois phases (Benhaïem, 2006) :

- la phase d'induction : celle-ci est provoquée par des exercices de focalisation de l'attention. Ils reposent sur la fixation prolongée d'un petit élément visuel ou la concentration sur un élément auditif ; au bout d'une minute environ, la vue du sujet devient floue et il est poussé à la rêverie. Ce phénomène entraîne une confusion des sens perceptifs qui dissocie la personne de ses informations sensorielles habituelles.
- la dissociation : à ce stade, le thérapeute demande à l'individu de faire abstraction du monde environnant et de se concentrer sur sa voix afin de le maintenir dans l'état de confusion obtenu précédemment. La confusion des sens permet de perdre la relation au corps.
La dissociation permet à l'individu de mettre de la distance entre lui et autre chose comme, par exemple, la douleur.
- la perceptude ou veille paradoxale : Ici, il n'y a plus de limitations causées par la logique et la raison. L'individu est libre d'entrer en relation avec tout son corps.

1.4. Mécanismes neurobiologiques

Ces dernières décennies, les mécanismes neurobiologiques associés au processus d'hypnose ont pu être mieux compris et appréhendés grâce aux travaux sur les différents états hypnotiques d'Elisabeth Faymonville, David Spiegel ou encore Pierre Rainville (Kupers et al. 2005 ; Jiang et al. 2017). Ces mécanismes, complexes, ont nécessité la réalisation de différentes études notamment sur l'hypnose à visée analgésique.

La douleur est représentée comme une expérience multidimensionnelle incluant des composantes sensorielles, affectives et cognitives (Kupers et al. 2005). A travers ce chapitre, nous allons ainsi définir les différents réseaux jouant un rôle dans le processus d'hypnose et détailler les différents mécanismes résultant de leur activation.

L'avènement de l'Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle à l'état de repos (IRMF) a permis, depuis 1949, de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques associés au processus d'hypnose (Kupers et al. 2005, Jiang et al. 2017).

En effet, ces nouvelles techniques d'analyse ont permis d'examiner l'activité de certains réseaux du cerveau jusque-là inaccessibles par les anciennes techniques d'imagerie (Kupers et al. 2005 ; Jiang et al. 2017).

1.4.1. Manifestations neuro-motrices

Souvent suggérés par le thérapeute, les phénomènes moteurs induits par l'hypnose peuvent se révéler impressionnant.

Lors de ces manifestations, plusieurs zones du cerveau, bien précises, vont être activées. Elles concernent le cortex cingulaire antérieur, les lobes pariétaux et temporaux ainsi que le cervelet (Boselli et al. 2018).

Pendant une séance d'hypnose, le mouvement d'un membre est lié, au niveau cérébral, à des phases préliminaires d'intention et de préparation motrices et à une phase d'exécution par activation du cortex pré-moteur (moteur primaire) et de la voie cortico-spinale, qui elle, va déclencher le mouvement (Boselli et al. 2018).

D'autre part, le thérapeute peut aussi suggérer une lourdeur du bras induisant une paralysie de celui-ci. Dans ce cas, l'hypnose agit en inhibant la phase d'exécution d'un mouvement mais pas sa préparation. L'individu présente alors une activité accrue du cortex frontal afin de bloquer le mouvement malgré le fait que le cortex moteur soit activé (Boselli et al. 2018).

1.4.2. L'analgésie hypnotique

La modulation de la douleur par l'hypnose présente plusieurs objectifs :

- Le premier concerne la diminution de l'anxiété afin de minorer une perception douloureuse. Une étude, menée par Defechereux en 2000, analyse deux groupes de patients opérés d'une thyroïdectomie. Le premier groupe, opéré sous anesthésie générale, reçoit une association de 2,6 di-isopropylphénol (Propofol®), de Cisatracurium® et de Sufentanil®. Le second, sous hypno sédation, bénéficie d'une induction hypnotique pratiquée par l'anesthésiste. De plus, dans ce groupe le patient peut demander à tout moment une anesthésie et celle-ci sera composée d'Alfentanil (Rapifen®) et de Midazolam®. Cette étude a permis de montrer une diminution significative de l'anxiété au sein du groupe sous hypno sédation (Defechereux et al. 2000). Ainsi, selon cette même étude, une diminution de l'anxiété entraînerait une diminution de la perception douloureuse.
- Le second concerne ainsi la diminution de la perception douloureuse, atteinte essentiellement par les techniques relationnelles. Ces dernières ont pour but d'empêcher l'individu d'avoir en tête toutes notions de douleurs. En effet, la seule idée d'une perception douloureuse a pour effet d'augmenter la douleur elle-même. Ainsi, la suggestion de la douleur sans stimuli douloureux peut suffire pour en créer une. L'emploi de termes négatifs ou à connotation douloureuse stimule les zones du cerveau propres à la douleur et à contrario, l'emploi d'un langage adapté sans négation ou l'emploi de termes positifs peut avoir l'effet inverse (Derbyshire et al. 2004).

Depuis les années 80 principalement, beaucoup d'hypothèses quant aux mécanismes neurobiologiques de l'hypnose ont vu le jour.

En 2001, De Pascalis montre que des individus d'un groupe sous hypnose soumis à des stimulations nerveuses récurrentes se souviennent de façon moins précise du nombre et de l'intensité des stimulations réellement provoquées par rapport au groupe qui n'est pas sous hypnose. Cette expérience fait référence à la théorie « néo-dissociative », selon laquelle le corps mémoriserait les douleurs mais qu'il y aurait une amnésie qui contraindrait l'individu à ne pas prendre conscience de la sensation. Ceci s'expliquerait par la modulation de l'interconnectivité cérébrale dans la région de l'hippocampe, en lien avec la mémoire (De Pascali et al. 2001).

Une autre théorie repose sur le fait que l'hypnose active un circuit inhibiteur cortico-spinal en réduisant les informations nociceptives périphériques. Au niveau médullaire, le processus hypnotique bloque le réflexe de nociception en inhibant la transmission nociceptive de la corne postérieure de la moelle épinière. Kernian, en 1995, montre que le réflexe RIII est bloqué par l'hypnose dans 60 % des cas étudiés et moins intense pour les participants restants. Ce réflexe poly-synaptique médullaire de longue latence est provoqué par des stimulations électriques douloureuses au niveau du nerf sural de la cheville, celles-ci causent une flexion très douloureuse de la cuisse des sujets (Kernian et al. 1995).

La tomographie par émission de positon (TEP) ainsi que l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) permettent de réaliser des explorations indispensables dans l'évolution de la recherche en termes de neuroscience cognitive. Ces techniques permettent d'évaluer l'activité cérébrale en mesurant les variations du débit sanguin dans les différentes régions du cerveau (Benhaiem, 2012).

Plusieurs études, dont certaines réalisées notamment par Pierre Rainville en 1999 ou encore en 2002, ont montré que l'induction hypnotique pouvait avoir des effets précis sur l'activité cérébrale. Ces études témoignent d'une hausse du flux sanguin au niveau des zones corticales occipitales, frontales (gauche et droite) ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur droit. De plus, elles rapportent une baisse de ce flux dans les cortex temporaux et pariétaux. Le cortex frontal étant le siège des différentes fonctions cognitives et, de façon plus générale, des fonctions exécutives, l'augmentation d'activité dans cette zone durant l'induction hypnotique montre bien que l'individu garde une capacité de réflexions, de raisonnement et de langage (Rainville, 2003).

La douleur s'accompagne de l'activation d'un grand nombre de régions cérébrales incluant le thalamus, les cortex somato-sensoriels primaire et secondaire, le cortex de l'insula et le cortex cingulaire antérieur. Une étude, menée en 1997 par les Pr Rainville et Duncan, montre que des suggestions hypnotiques analgésiques conduisent à une réduction importante de l'activité de ces zones, en particulier au niveau du cortex cingulaire antérieur. Ce dernier étant associé à la composante émotionnelle de la douleur, ces études prouvent que l'hypnose entraîne des modifications dans le processus sensorio-émotionnel de la douleur. Ainsi, l'hypno-analgésie agit spécifiquement sur les zones cérébrales propres à l'expérience douloureuse (Rainville et al. 1997).

L'hypnose pourrait donc agir sur les deux composantes de la douleur, à savoir l'expérience émotionnelle de la douleur et également la sensation douloureuse. Une étude réalisée en 2004 par Derbyshire et Whalley, sur des individus très sensibles à l'hypnose, a permis de montrer que des suggestions hypnotiques, sans stimulation nociceptive, ont la possibilité d'activer les régions du cerveau propres à la douleur physique (Derbyshire et al. 2004).

En 2008, une étude, réalisée par Vanhaudenhuyse et Boly, témoigne du fait que la diminution de la perception des stimulations, nociceptives et non nociceptives, durant un état d'hypnose est associée à une réduction de l'activité au niveau du cortex cingulaire antérieur mais également au niveau des cortex insulaires, préfrontal, prémoteur, du tronc cérébral, du thalamus, du striatum, ainsi que du cortex somatosensoriel primaire (Vanhaudenhuyse, 2008).

1.5. Indications et utilisations analgésiques de l'hypnose médicale

L'hypnose médicale présente un grand nombre d'indications. La Société Française d'Hypnose les a répertoriées sur son site internet et l'INSERM les a classés en tableau dans leur rapport précédemment cité.

| | |
|--|--|
| En psychologie et psychiatrie | « problèmes d'estime de soi, d'affirmation de soi, de préparation aux examens, gestion du trac dans le domaine artistique, gestion du stress personnel et professionnel, difficultés relationnelles, conjugales, phobies sociales..., anxiété, insomnies, phobies, angoisses, obsessions, tocs, attaques de panique, troubles dépressifs et apparentés, harcèlements, surmenage professionnel, burn-out... » |
| En psycho traumatologie et victimologie | « syndrome post-traumatique, accidents graves, catastrophes, cataclysmes, faits de guerre, attentats, braquages, prise d'otages, choc post-chirurgical, agressions, viols... » |
| Troubles du comportement alimentaire | « boulimie, anorexie, obésité, hyperphagie, ... » |
| En addictologie | « tabac, alcool, drogues, jeux, internet, sexualité,... » |
| Chez les enfants | « énurésie, troubles du sommeil, des apprentissages, affirmation de soi, bégaiement, onychophagie, problèmes relationnels, manque de concentration, hyperactivité... » |
| Troubles psychosomatiques | « asthme, hypertension artérielle, migraines, troubles digestifs, uro- génitaux, problèmes dermatologiques, rhumatismes... » |
| En sexologie | « troubles de la fonction sexuelle éjaculation précoce, absence de désir, de plaisir, troubles de l'érection, dyspareunie, vaginisme... » |
| En neurologie | « tics, paralysie faciale à frigore, migraines, céphalées... » |
| En pneumologie et ORL | « asthme, allergies, rhinites, sinusites, acouphènes, hyperacousie, perte du goût et de l'odorat ... » |
| En gastro-entérologie | « ulcères, colites, gastrites chroniques... » |
| En cardiologie | « certains troubles du rythme, hypertension artérielle » |
| En gynécologie et obstétrique | « grossesse difficile, nausées, vomissements, accouchement, certaines stérilités, dysménorrhées, problèmes urinaires... » |
| En dermatologie | « allergies, psoriasis, urticaire, eczéma, verrues plantaires, onychophagie, hyperhidrose, amélioration de la cicatrisation des brûlures... » |

| | |
|---|---|
| En dentisterie | « anesthésie, contrôle du saignement, de la salivation..» |
| Douleurs aiguës ou chroniques | « fibromyalgie, membre fantôme, migraines, analgésie, anesthésie... » |
| En soins palliatifs, accompagnement des malades atteints de cancer, du sida, de pathologies graves | « soutien psychologique, réduction des effets secondaires des traitements, prolongement et amélioration de la survie, traitement de la douleur... » |
| Chirurgie et examens médicaux - anesthésie | « utilisée en anesthésie l'hypnose permet de diminuer les drogues et leurs effets indésirables, elle favorise les soins en ambulatoire, elle permet d'accéder avec plus de confort à des examens médicaux tels que fibroscopie, gastroscopie, coloscopie... Elle mettra en confiance le patient en vue d'une intervention chirurgicale. » |
| Dans le domaine sportif | « préparation mentale, optimisation du potentiel, récupération, motivation, gestion du stress et des émotions... » |
| Dans le domaine de la prévention | « l'hypnose offre l'avantage de sensibiliser le sujet à la notion de santé holistique, l'encourageant à se prendre en charge, à développer ses ressources, ses potentialités grâce à l'autohypnose, par exemple prévenir une crise d'asthme, ou en diminuer l'intensité ...» |

Tableau 1 : Indications de l'hypnose médicale (Gueguen et al. 2015).

Pour la paranoïa, il est précisé « quelques exceptions peuvent exister » le thérapeute doit alors être très expérimenté et spécialisé dans les troubles psychiatriques sévères (Gueguen, 2015).

De plus, il existe un domaine dans lequel l'hypnose occupe une place toute particulière ; il s'agit de l'analgésie.

Association d'hypnose, de sédation consciente et d'anesthésie locale, l'hypno-sédation est une alternative efficace aux anesthésies générales. Elle s'emploie dans des cas spécifiques tels que les chirurgies ORL, gynécologiques, thyroïdiennes ou encore dentaires (Montgomery et al. 1997).

Une méta-analyse publiée par Montgomery, en 2000, examine l'efficacité de l'hypnose dans la gestion de la douleur. Cette même méta-analyse détermine l'efficacité de la suggestion hypnotique pour le soulagement de la douleur par rapport à d'autres interventions psychologiques non hypnotiques (Montgomery et al. 2000).

Les résultats de cette méta-analyse démontrent que la suggestion hypnotique est un analgésique efficace. En effet, pour 75 % de la population étudiée, l'hypnose a fourni un soulagement substantiel de la douleur (Montgomery et al. 2000).

Durant une possible intervention, l'hypnose permet au patient de quitter la réalité chirurgicale. L'anesthésiste communique avec le patient tout au long de l'intervention afin de maintenir la transe hypnotique. Il veillera attentivement à détecter tout signe d'inconfort afin de pouvoir intervenir soit en adaptant la sédation consciente ou bien en ajoutant de l'anesthésie locale par exemple (Montgomery et al. 1997).

Le patient est donc actif puisqu'il choisit de faire ce voyage et ne se plie pas à l'action d'une anesthésie médicamenteuse.

Afin qu'il puisse y avoir une induction hypnotique, la communication entre le patient et l'anesthésiste doit être maintenue. Durant sa consultation préopératoire, ce dernier propose au patient la mise en place d'une hypno-sédation durant l'intervention en lui expliquant le principe ; le patient est libre de refuser cette technique complémentaire (Montgomery et al. 1997).

Grâce à cette première partie, nous avons pu comprendre l'histoire de l'hypnose médicale et son évolution au cours des derniers siècles. Les nouvelles techniques d'analyse médicale ont permis de faire évoluer les connaissances des mécanismes neurobiologiques liés à cette pratique et l'implication des différents réseaux du cerveau au cours d'une phase hypnotique. Enfin, les différentes expériences menées sur des patients volontaires ont permis de montrer une diminution significative de la douleur au cours du processus d'hypnose.

Nous allons maintenant nous intéresser au placebo et à ces effets sur la douleur.

2. L'EFFET PLACEBO

Processus étudié dans le milieu scientifique, l'effet placebo présente des mécanismes qui lui sont propres. Fabrizio Benedetti s'est beaucoup intéressé à l'effet placebo. De la même manière que pour l'hypnose médicale, dans cette partie, nous tâcherons d'étudier ce phénomène d'analgésie issue de l'effet placebo afin de déterminer s'il existe des similitudes entre ces deux outils. Après avoir défini l'effet placebo, une analyse des mécanismes psychologiques et neurobiologiques sera réalisée. De plus, cette partie mettra en avant l'utilisation et l'intérêt thérapeutique de cette analgésie placebo.

2.1. Définition

Le terme « placebo » est originaire du latin « *placere* » qui signifie « plaire ».

Au XIV^e siècle, dans les contes de Canterbury, Chaucer a nommé son sycophante (délateur professionnel) Placebo (Aronson, 1999).

D'autre part, les contrôles du placebo, qui impliquaient l'administration de fausses procédures pour différencier les effets de l'imagination de ceux de la réalité, ont commencé au XVI^e siècle avec les efforts des Catholiques « progressistes » afin de discréditer l'exorcisme (Kaptchuk et al. 2009).

Cette notion est apparue également à la fin du XVIII^e siècle dans les écrits de l'Eglise romaine catholique aux vêpres des morts, et voit son origine dans l'erreur de Saint Jérôme. Elle apparaît ainsi dans le premier mot de la neuvième ligne du psaume 16, où, au lieu de traduire l'hébreu « Je marcherai devant le Seigneur », il est transcrit : « Je vais satisfaire le Seigneur ». Ce mot désigna par la suite les vêpres toutes entières (Aronson, 1999).

Par ailleurs, les anciens médecins utilisaient d'étranges traitements afin de guérir leurs patients, avec peu ou pas de connaissances de l'anatomie et de la physiologie.

Cependant, à mesure que les détails anatomiques et physiologiques de l'animal et du corps humain ont commencé à émerger, la nécessité d'une explication scientifique de nombreux traitements médicaux est devenue un objectif impératif des médecins et de la communauté scientifique (Benedetti, 2013a).

A partir des années 1780, la nécessité d'une explication scientifique se fait sentir et cette période est considérée comme historiquement importante. Le scepticisme scientifique sur l'efficacité de certains remèdes voit le jour (Benedetti, 2013a).

Durant la même décennie (1780), le perkinisme a été introduit par Elisha Perkins. Ce procédé correspond à une technique de guérison par laquelle deux tiges de métal étaient censées conduire un liquide pathogène loin du corps. Ce dispositif fait ainsi partie de l'un des premiers dispositifs placebo de l'histoire de la médecine. Peu après, les deux tiges de métal ont été remplacées par deux tiges de bois. Une nouvelle fois, il a été constaté que le métal et le bois avaient la même probabilité d'induire une amélioration clinique, indiquant que les tiges de métal n'avaient aucun effet thérapeutique spécifique (Kaptchuk, 1998a).

Cette remise en question s'est également posée concernant l'efficacité d'un nouveau type de médicaments introduit par Samuel Hahnemann ; l'homéopathie. Le principe de base de l'homéopathie stipule que les maladies se guérissent par les drogues qui donnent les mêmes symptômes que la maladie elle-même (Benedetti, 2013a). Durant la première moitié des années 1800, Hahnemann a utilisé des pilules de pain (qui servaient de placebo) en indiquant aux patients qu'ils représentaient un nouveau traitement appelé traitement homéopathique (Kaptchuk, 1998a). A l'issue de l'expérience, un effet positif des pilules de pain a été trouvé sur les patients. Ce résultat a été attribué au cours naturel de la maladie et à l'imagination (Kaptchuk, 1998a).

Les années suivantes, de nombreuses expériences et évaluations de ce genre ont été effectuées. Au fur et à mesure de l'avancée de celles-ci, les médecins ont pu réaliser des constatations intéressantes. En effet, ils se sont aperçus que le résultat de nombreuses thérapies n'était rien de plus que la rémission spontanée de la maladie primaire ou l'imagination du malade comme ça a été le cas pour E. Perkins et S. Hahnemann.

Ces bilans ont vu émergé la nécessité de réaliser des essais rigoureux afin de valider l'efficacité d'un médicament (Benedetti, 2013a).

L'utilisation du mot « placebo » dans un contexte médical n'apparaît donc pas avant la fin du XVIIIe siècle. Il est alors utilisé pour décrire des « traitements inoffensifs » pour un patient.

Ce terme naît dans la seconde édition du *Motherby's New Medical Dictionary* (1785) où il est défini comme « une méthode banale ou remède » (Kaptchuk, 1998, Benedetti, 2013a).

L'intérêt général pour l'effet placebo n'a commencé qu'avec l'adoption généralisée d'Essais Contrôlés Randomisés par placebo (ECR) après la Seconde Guerre Mondiale (Haley, 2009).

De plus, après la guerre, les médecins et les chercheurs se sont aperçus qu'ils étaient susceptibles, eux-même, d'imaginer une évolution favorable de la maladie. Ce point fut déterminant et a conduit à l'utilisation du modèle actuel du « double aveugle », dans lequel ni l'enquêteur (médecin/chercheur) ni le patient ne connaissent la nature de la thérapie testée (Benedetti, 2013a ; Kaptchuk, 1998a ; Kaptchuk, 1998b). En 1958, le mot placebo apparaît officiellement dans la littérature Française, dans la 17^{ème} édition du dictionnaire des termes techniques de médecine de Garnier et Delamarre puis, quelques années plus tard, dans les dictionnaires grand public.

En 1997, David Spigel affirme que le « placebo » est devenu « une épithète pour identifier les médicaments et les soins satisfaisants. Cependant, ils ne peuvent pas être considérés comme la cause d'un avantage spécifique et leur efficacité ne peut pas être évalué scientifiquement » (Kupers et al, 2005).

En 1960, Shapiro définissait le placebo comme suit : « toute procédure thérapeutique (ou composant de toute procédure thérapeutique) faite dans le but d'avoir un effet (inconscient) sur un symptôme, un syndrome, une maladie ou un patient mais qui est objectivement sans activité spécifique pour la cause traitée ». Il définit l'effet placebo par « les changements induits par les placebos » (Kupers et al. 2005).

Cette définition, peu claire, a conduit certains auteurs à suggérer l'abandon de toute notion de placebo ou à renommer cet effet comme « meaning responses », que l'on pourrait traduire par les « réponses significatives ». Les réponses significatives désignent les effets physiologiques et psychologiques dans les origines ou le traitement de la maladie (Gøtzsche, 1994 ; Kupers et al. 2005 ; Moerman et al. 2002).

L'importance de l'interaction esprit-corps dans l'effet placebo émerge clairement dans la définition donnée par Brody. En effet, celui-ci définit l'effet placebo comme un changement

dans le corps, induit par l'esprit et qui se produit à la suite d'un événement, ou par un objet dans l'environnement curatif (Shor et al. 1962; Balint, 1955 ; Brody, 2000 ; Price et al 2008).

Par conséquent, alors que dans le cadre de l'essai clinique, la conceptualisation du placebo se concentre sur les facteurs extrinsèques, tels que les traitements inertes et les substances inertes, dans le contexte de la psychologie, le concept de placebo se focalise sur les facteurs proximaux et internes, comme la représentation symbolique de la relation esprit-corps (Price et al. 2008).

Nous avons pu étudier l'apparition de l'effet placebo et les différentes définitions qui lui ont été attribuées. Cependant, il reste fondamental de comprendre les fonctionnements de celui-ci, aussi bien au niveau psychologique qu'au niveau neurobiologique. Cette compréhension nous permettra d'évoluer dans la problématique de cette thèse et d'essayer ainsi de relever des liens entre l'effet placebo et l'hypnose. Nous tournerons notre recherche vers l'analgésie placebo.

2.2. Mécanismes psychologiques et neurobiologiques de l'effet placebo analgésique

La douleur est une sensation subjective qui ne peut être uniquement attribuée à l'information nociceptive entrante. En effet, celle-ci est modulée par une variété de fonctions cognitives et de facteurs émotionnels (Bushnell, 2013; Wiech, 2008). De fait, le changement d'attention peut ainsi réduire la force d'une expérience douloureuse alors que la focalisation sur le stimulus douloureux peut au contraire en aggraver sa perception (Villemure et al. 2002).

D'autre part, l'environnement ou le contexte psychologique du patient (l'humeur, le stress, l'anxiété et, de manière plus générale, les émotions positives ou négatives) peuvent influencer de façon importante la perception douloureuse, soit en la réduisant, soit en l'exacerbant (Jennings, 2014). L'ensemble de ces changements a été constaté dans différentes régions du cerveau (Rütgen et al. 2015; Wiech et al. 2009; Yang et al. 2012).

Au cours de la dernière décennie, l'effet de l'environnement sur la réponse à un traitement médical a été largement étudié en utilisant l'effet placebo, mais également l'effet dit « nocebo » (Carlino et al. 2011 ; Carlino et al. 2012 ; Enck et al. 2008). Ainsi, dans cette

partie, nous examinerons comment l'exposition à différents contextes affecte la perception de la douleur et le résultat thérapeutique, grâce à l'activation de mécanismes neurobiologiques spécifiques. Le contexte est l'ensemble des circonstances dans lesquelles se produit un fait. Ces analyses nous permettront de déduire, d'une part, qu'un contexte positif et rassurant est capable de provoquer un soulagement de la douleur et, en général, apporter une amélioration clinique.

D'un autre côté, nous concluons, qu'à contrario, un contexte négatif est capable de provoquer une exacerbation de la douleur et une aggravation du contexte clinique (Carlino et al. 2011 ; Carlino et al. 2012 ; Colloca et al. 2005 ; Enck et al. 2008).

Cette dernière conclusion renvoie à l'effet nocebo que nous traiterons plus loin dans notre travail.

2.2.1. Les mécanismes psychologiques de l'effet placebo

Durant les dernières années, différentes études ont été réalisées afin de mesurer l'effet d'un environnement positif sur le résultat thérapeutique. L'effet placebo a ainsi été utilisé (Colloca et al. 2005; Benedetti, 2014). Nous pouvons penser qu'un environnement positif aurait une incidence directe et positive sur l'effet placebo. Celui-ci pourrait ainsi entraîner un effet bénéfique de l'effet placebo sur le patient. En revanche, un environnement négatif aurait une tendance à diminuer les effets du placebo et nous parlerons d'effet nocebo.

En prenant l'exemple du milieu hospitalier, beaucoup de paramètres vont entrer en jeu dans l'esprit d'un patient (Colloca et al. 2005; Benedetti, 2014) :

- l'environnement hospitalier ;
- le matériel médical ;
- les termes et mots employés par le corps médical.

Outre les facteurs externes, des facteurs propres à chaque individu comme les traits psychologiques ou de personnalité, la motivation, la tendance à l'optimisme ou au pessimisme et l'anxiété jouent un rôle clé dans l'action de l'effet placebo sur le patient (Price et al. 2000, 2008; Geers et al. 2005, 2007).

Les effets du contexte, dans lequel le patient se trouve, ont été étudiés principalement dans le domaine de la douleur. Différentes études réalisées par Benedetti ont été réalisées en utilisant des volontaires sains exposés à différentes douleurs comme (Benedetti et al. 2003; Carlino et al. 2016) :

- la douleur ischémique ;
- les douleurs électriques ;
- les stimuli laser pour des patients souffrant de douleur aiguë ou chronique.

A l'issue de ces études, deux mécanismes neuro-psychologiques ont été identifiés. Le premier est un mécanisme conscient, impliquant des attentes positives ou plus précisément une « expectancy », selon laquelle des éléments contextuels positifs prévoyant un bénéfice peuvent soit réduire l'anxiété, soit activer les différents mécanismes de récompense (Benedetti, 2014; Carlino et al. 2016). Le second mécanisme, inconscient, implique un conditionnement classique (voir 2.2.1.2) (Benedetti et al. 2003; Carlino et al. 2016).

2.2.1.1. La notion d'expectation

L'administration d'un placebo dans un contexte de soin sous-entend généralement pour le patient l'attente du soulagement des symptômes de la maladie ou l'attente d'une guérison.

Irving Kirsch, psychologue américain de la seconde moitié du XXe siècle, s'est intéressé à ce phénomène et l'a nommé « *Expectancy* » (Kirsch, 1985). L'Expectancy repose sur l'idée que ce que les gens vivent dépend en partie de ce qu'ils s'attendent à expérimenter. Selon Kirsch, c'est le processus qui se cache derrière l'effet placebo et l'hypnose. L'idée de Kirsch sur ce sujet est que les effets placebo et l'hypnose sont basés sur les croyances du participant (Kirsch, 1999b).

La théorie est soutenue par des recherches montrant que les réponses subjectives et physiologiques peuvent être modifiées en changeant les attentes des gens (Kirsch, 1999a). La théorie a été appliquée à la compréhension de la douleur, les troubles anxieux, l'asthme, les dépendances et les maladies psychogènes (Kirsch, 1999a).

Kirsch a aussi mené plusieurs recherches sur la dépression. En effet, ses études dans ce domaine sont principalement des méta-analyses, dans lesquelles les résultats d'essais cliniques, précédemment réalisés, sont analysés statistiquement. Sa première méta-analyse

visait à évaluer l'importance de l'effet placebo dans le traitement de la dépression (Kirsch et al. 1998). Les résultats ont montré, non seulement, un effet placebo important mais, également indiqué que l'effet de la drogue était étonnamment faible. Cela a amené Kirsch à s'intéresser à l'évaluation de l'effet antidépresseur. La première méta-analyse de Kirsch était limitée aux essais cliniques publiés.

François Roustang, hypnothérapeute français du XXe siècle, traduit « *Expectancy* » par « *Expectative* » (Roustang, 2000). Cependant, aujourd'hui, la traduction française n'a pas le même sens dans le langage courant. En effet, en français, ce terme traduit le doute, tandis qu'en anglais, *expectancy* est une attente fondée sur la promesse et dont la réalisation est déjà entamée (Kirsch, 1985 ; Roustang, 2000).

Par exemple, en anglais l'expression « *she's expecting a baby* » se traduit par « *elle attend un bébé* », ce qui signifie qu'elle est déjà enceinte et qu'elle se projette avec son enfant.

L'étude de l'effet placebo a permis de montrer que la prise d'un placebo peut se révéler extrêmement bénéfique pour le patient. En effet, le « traitement » engendre des espoirs de guérison de la part de celui-ci. Ces espoirs peuvent ainsi pousser le sujet à changer son comportement, sa manière de penser et entraîner un effet bénéfique sur sa santé (Rotter et al. 1966).

Pour exemple, les patients ayant une bonne observance de leur traitement se sentent mieux avec eux-mêmes et se sentent soulagés de leur maladie par rapport à ceux qui ne l'observent pas. Ceci n'est pas uniquement dû au principe actif du médicament. En effet, le fait que le patient s'attende à aller mieux joue un rôle capital sur son état psychologique ainsi que sur son état physique. Comme le patient s'applique à suivre son traitement, il s'engage et s'attend donc à avoir des comportements bénéfiques pour sa santé (en modifiant son hygiène de vie par exemple). Ces éléments psychologiques entraînent une amélioration des résultats cliniques allant de pair avec les effets des médicaments (Rotter et al. 1966).

Ceci montre le rôle fondamental des attentes dans l'effet placebo et permet dans certains cas sur du long terme d'observer des effets bénéfiques sur les patients.

Pour résumer, nous pouvons dire que la notion d'expectation se base sur les attentes du patient. On se sert de la croyance de celui-ci afin de le soigner et le faire aller mieux. Ainsi, donner l'espoir à un patient qu'il ira mieux, après l'administration d'une substance ou la réalisation d'une expérience, conditionnera en grande partie son état de santé. La notion d'expectation joue ainsi un rôle primordial dans l'effet placebo.

2.2.1.2. La notion de conditionnement

Le conditionnement de type I, répondant ou pavlovien, est proposé par Ivan Pavlov au début du XXe siècle. Il s'agit d'un concept du comportementalisme, branche de la psychologie qui étudie le comportement observable et l'analyse comme un processus au sein de l'environnement et comme l'histoire des interactions de l'individu avec son milieu (Pavlov, 1934).

La théorie du conditionnement s'intéresse aux résultats d'un apprentissage dû à l'association entre des stimuli de l'environnement et les réactions automatiques de l'organisme. Suite aux études de Pavlov, John Watson, psychologue américain fondateur du comportementalisme s'intéressa aussi à ce conditionnement.

Des éléments, aussi bien internes qu'externes, entrent en jeu dans la notion de conditionnement. Prenons l'exemple d'une thérapie médicamenteuse (Klinger et al. 2007) :

- Les éléments externes correspondent aux éléments que le patient voit, comme l'aspect du médicament (couleur du comprimé, la forme, le goût) ou encore l'aspect physique de la chambre d'hôpital, la tenue vestimentaire du personnel soignant ou l'attitude et l'interaction avec le corps médical.
- Les éléments internes correspondent aux croyances et aux aspects de la personnalité du patient lui-même. Ainsi, les croyances personnelles, les espoirs et les attentes concernant les résultats de la thérapie, ou encore les souvenirs des traitements antérieurs, ainsi que les différents traits psychologiques de celui-ci jouent un rôle déterminant dans ce type d'éléments.

Normalement, les éléments externes n'ont, en soit, aucune efficacité spécifique. En revanche, une fois associés à des traitements efficaces, ceux-ci peuvent devenir capables de

déclencher un effet biologique et une efficacité clinique notable. Dans la plupart des cas, l'expérience du conditionnement contribuera ainsi aux attentes (Kirsch, 2004).

Prenons pour exemple un patient sous traitement morphinique. Si la couleur, la forme et le goût d'une pilule analgésique sans principe actif sont semblables à ceux d'une pilule de morphine que le patient a l'habitude de prendre, une réponse conditionnée au placebo pourra alors se produire, de sorte que toute pilule avec les mêmes caractéristiques physiques produira le même effet que la morphine, même sans le principe actif (Kirsch, 2004 ; Klinger et al. 2007).

Ainsi, l'effet antalgique du verum (médicament contenant le principe actif) est mémorisé dans le cerveau. De cette façon, lors d'un nouvel épisode douloureux, la prise d'un antalgique est anticipée et l'organisme réagit de manière adaptée (Carlino et al. 2016).

L'effet placebo sera ainsi beaucoup plus conséquent si le principe actif a déjà été administré une fois avant la prise du médicament placebo (Carlino et al. 2016).

Le conditionnement, qui découle de l'apprentissage de l'association entre des stimuli de l'environnement et les réactions automatiques de l'organisme, peut conduire au renforcement des attentes. Il peut même créer des attentes *de novo*. Pour cette raison, la question de comprendre comment ces mécanismes interagissent les uns avec les autres est intéressante. D'une part, différentes études ont révélé que les attentes des patients produisent des réponses analgésiques moins robustes par rapport à celles induites par une procédure de pré-conditionnement (Colloca et al. 2006, 2009).

Le conditionnement de type II, opérant ou l'apprentissage skinnerien, est développé par l'américain Burrhus Frederic Skinner au XXe siècle.

Il met en évidence l'importance du renforcement de l'apprentissage par la récompense en cas de réussite. Ce conditionnement opérant s'intéresse donc à l'apprentissage qui aboutit à une conduite et aux conséquences de cette dernière, rendant plus ou moins probable la reproduction du comportement. Pour Skinner, le comportement de l'individu est conditionné par les conséquences qu'il engendre bien avant qu'elles n'aient lieu.

Nous pouvons ainsi penser que la notion de conditionnement intervient pleinement dans l'effet placebo au même titre que la notion d'expectation. En effet, la réussite de celui-ci dépend aussi bien des attentes du patient que de ses conditionnements antérieurs (exemple des couleurs et de la taille des comprimés).

2.2.2. Les mécanismes neurobiologiques et l'apport de l'imagerie

2.2.2.1. Les mécanismes neurobiologiques

Les attentes positives et le conditionnement, induits par le contexte, produisent une cascade de changements neurobiologiques (Benedetti et al. 2011).

L'étude du Pr W. Escobar, réalisée sur le rat en 2012, montre que l'activation de deux systèmes neurochimiques différents, les systèmes opioïdes et cannabinoïdes, est étroitement liée au contexte pharmacologique auquel le sujet avait déjà été exposé (Escobar et al. 2012) :

- si un placebo est administré après une pré-exposition pharmacologique aux agonistes du récepteur opioïde (MOR), la réponse placebo est médiée par les récepteurs MOR ;
- si le placebo est administré après une pré-exposition pharmacologique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (connus pour activer les récepteurs cannabinoïdes CB1), alors la réponse placebo est médiée par ces mêmes récepteurs.

Ces dernières années, le système opioïde activé par le placebo a été largement étudié en utilisant des approches pharmacologiques et neuro-anatomiques (Escobar et al. 2012).

D'un point de vue pharmacologique, certains types de réponses placebo obtenus, après une pré-exposition aux médicaments opioïdes, sont bloqués par la naloxone et la cholécystokinine (CCK). Ces blocages réduisent l'analgésie placebo en raison de leur action anti-opioïde (Amanzio et al. 1999 ; Guo et al. 2010 ; Zhang et al. 2013).

En outre, il a été montré que cette réponse analgésique peut être stimulée par le proglumide, sur la base de son action anti-CCK (Kirsch, 2004; Klinger et al. 2007) et complètement perturbée par la pentagastrine, un agoniste CCK (Benedetti et al. 1995).

D'un point de vue neuro-anatomique, la communauté scientifique s'accorde à dire que l'administration d'un placebo ainsi que des suggestions verbales positives activent un réseau de modulation de la douleur descendante (Benedetti, 1996 ; Petrovic et al. 2002 ; Zubieta et al. 2005 ; Wager et al. 2007 ; Eippert et al. 2009).

Dans une étude comparant l'analgésie entre le placebo et les opiacés (induite par l'administration de l'agoniste des opioïdes remifentanyl), les auteurs ont montré que les modèles d'activation cérébrale étaient partiellement surchargés, impliquant dans les deux cas le cortex cingulaire antérieur rostral (rAAC) et le cortex orbito-frontal (Benedetti, 1996 ; Petrovic et al. 2010).

En général, trois domaines clés sont impliqués dans ce type d'activation (bien que beaucoup d'autres régions cérébrales jouent un rôle crucial) (figure 2) :

- le cortex préfrontal dorso-latéral
- le cortex cingulaire antérieur-rostral
- la substance grise périaqueducale

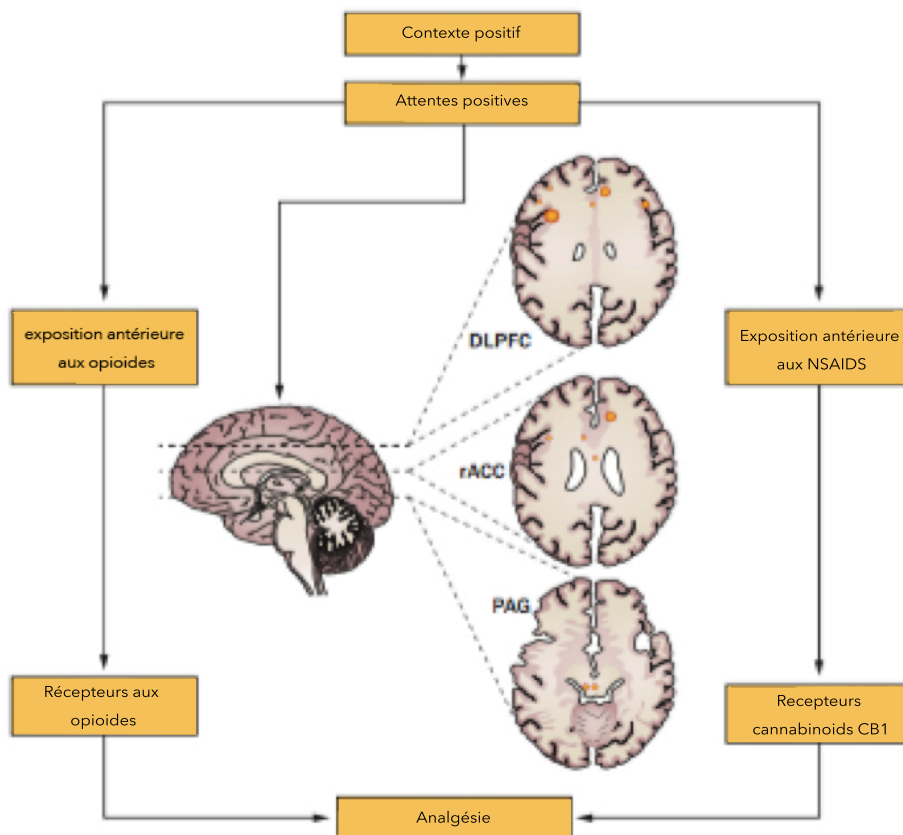


Figure 2: Réseau d'inhibition de la douleur dans le cas d'un contexte thérapeutique positif induit par des attentes positives (Carlino et al. 2014).

Contrairement au système opioïde, on connaît peu le système cannabinoïde activé par le placebo. En effet, seul quelques études ont étudié précisément le rôle de ce système dans l'analgésie par placebo (Wager et al. 2007 ; Eippert et al. 2009).

Par ailleurs, il a été montré que le système dopaminergique est également fortement impliqué dans la réactivité avec le système placebo (Eippert et al. 2009 ; Petrovic et al. 2010 ; Wager et al. 2007).

En effet, durant l'analgésie placebo, le système dopaminergique est activé et la dopamine est secrétée dans le noyau accumbens, qui joue un rôle primordial dans le système de récompense. Ceci suggère qu'une condition préalable à une bonne réponse placebo est le fonctionnement et l'efficacité du système de récompense (Eippert et al. 2009 ; Petrovic et al. 2010 ; Wager et al. 2007).

Comme mentionné précédemment, le contexte dans lequel la perception de la douleur et la signification qui lui est attribuée peut changer l'expérience de la douleur en la faisant passer d'un stade désagréable à enrichissante (Petrovic et al. 2010, Faria et al. 2008). Une situation courante dans la pratique clinique est représentée par la différence entre une douleur cancéreuse et la douleur post-opératoire. En effet, les cliniciens savent depuis longtemps que la douleur cancéreuse peut être perçue comme plus désagréable et plus pénible que la douleur postopératoire. Cela peut s'expliquer par les différentes significations que le cancer entraîne chez les patients (pronostic extrêmement négatif) d'une part, et par la chirurgie de l'autre (associée à la guérison et au rétablissement) (Ferrel et al. 1995, Smith et al. 1998).

Ceci montre que le contexte dans lequel la douleur est perçue joue un rôle dans le psychique du patient.

Deux études récentes ont étudié les effets neurobiologiques produits par différents contextes positifs.

Dans une première étude, les auteurs ont montré que lorsque le patient passe d'un état psychologique défavorable à favorable, la tolérance à la douleur augmente (Benedetti et al. 2013b).

Dans cette même étude, les sujets se sont vus infligés une douleur musculaire ischémique aussi longtemps qu'ils pouvaient la supporter. Ils étaient divisés en deux groupes :

- un 1er groupe a été informé de la nature douloureuse de la tâche (groupe dit négatif) ;
- un 2ème groupe a été informé que la douleur serait bénéfique pour les muscles, soulignant ainsi la nature positive de la douleur et mettant en valeur la future récompense (groupe positif).

Dans le groupe positif, la tolérance à la douleur était significativement plus élevée que dans le groupe négatif. Un effet partiellement bloqué par l'antagoniste des opioïdes, le naltrexone seule et par l'antagoniste cannabinoïde, le rimonabant seul a été constaté. Cependant, l'effet positif a été complètement bloqué par l'administration combinée de naltrexone et de rimonabant. Cela signifie qu'une approche positive de la douleur, dans laquelle une future récompense est attendue, réduit l'expérience globale de la douleur grâce à la co-activation des systèmes opioïdes et cannabinoïdes. Plus intéressant, il y a une corrélation négative entre les effets de l'antagoniste opioïde et ceux de l'antagoniste cannabinoïde. La règle « plus l'effet de l'antagoniste opioïde est grand, plus l'effet de l'antagoniste cannabinoïde est faible » a été constatée suggérant que les différents individus utilisent préférentiellement un des deux systèmes, opioïde ou cannabinoïde (Benedetti et al. 2013b; Leknes et al. 2013).

Dans une deuxième étude sur la perception douloureuse, la conductance de la peau et la réponse du cerveau à une douleur modérée ont été mesurées dans un « contexte de soulagement relatif » et dans un « contexte de contrôle » (Leknes et al. 2013).

Dans le « contexte de soulagement relatif », les sujets ont été informés que la douleur modérée représentait le meilleur résultat, car le résultat alternatif était une douleur intense.

À l'inverse, dans le « contexte du contrôle », les sujets ont été informés que la douleur modérée représentait le pire résultat, car le résultat alternatif était une douleur légère. Ainsi, dans tous les groupes, les sujets avaient 50 % de chances de recevoir une stimulation douloureuse modérée, mais dans le « contexte de soulagement relatif », la douleur modérée était perçue comme le meilleur résultat possible alors que dans le « contexte de contrôle », elle était perçue comme le pire résultat possible (Benedetti et al. 2013b; Leknes et al. 2013).

Les résultats ont montré que la douleur modérée était perçue plus douloureuse et suscitait des sentiments négatifs dans le « contexte de contrôle » (pire résultat), alors qu'elle était

perçue comme étonnamment agréable dans le « contexte de soulagement relatif » (meilleur résultat). Les résultats de la conductance de la peau étaient ainsi conformes aux données comportementales, car la conductance cutanée lors d'une stimulation nocive modérée était significativement plus faible dans le « contexte de relèvement relatif » par rapport au « contexte de contrôle » (Leknes et al. 2013).

En outre, les données fonctionnelles sur la neuro-imagerie ont montré une diminution de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur dorsal lorsque la douleur modérée était perçue comme agréable, alors que l'activité dans les circuits de récompense, y compris les corticales frontales orbito-frontales et ventro-médiales, augmentait significativement (Leknes et al. 2013).

Ces études montrent que, malgré l'expérience négative de la douleur, celle-ci peut être perçue comme enrichissante si elle est présentée dans des contextes ayant des significations positives particulières. Une relation possible entre la douleur et la récompense a été invoquée à plusieurs reprises, et le soulagement de la douleur peut être considéré comme une forme de récompense (Leknes et al. 2013; Borsook et al. 2007; Fields, 2007; Leknes et al. 2008). Le fait que la douleur puisse acquérir une signification positive dans le contexte approprié suggère que les éléments contextuels sont essentiels à la pratique médicale (Leknes et al. 2013; Borsook et al. 2007; Fields, 2007; Leknes et al. 2008).

A travers cette partie, nous avons pu apprendre que le système opioïde pouvait jouer un rôle de médiateur important dans la réponse du placebo. Cette réponse est principalement médiée au niveau du RAAC et du cortex orbito-frontal. De plus, bien que le système cannabinoïde soit peu connu, il semblerait que celui-ci joue un rôle central lorsque le système opioïde n'est pas impliqué.

Quant au système dopaminergique, il joue un rôle capital en activant le système de récompense, ce qui entraîne une synergie des effets médicamenteux et du placebo, permettant ainsi des améliorations cliniques notables.

Bien que l'étude des réactions neurobiologiques soit importante dans l'analyse de l'effet placebo, l'étude de la neuro-imagerie n'en est pas moins principale afin d'explorer toutes les facettes de ce phénomène.

2.2.2.2. La neuro-imagerie de l'effet placebo

Les études de neuro-imagerie utilisant la tomographie par émission de positons (PET) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont fourni de nouvelles idées sur les circuits du cerveau sous-jacents à l'effet placebo dans divers troubles neurologiques (Faria et al. 2008).

La neuro-imagerie avec le PET a été utilisée pour mesurer le flux sanguin cérébral régional (rCBF ou regional Cerebral Blood Flow), le métabolisme régional de la glycémie cérébrale, la disponibilité synaptique de la dopamine et la disponibilité du récepteur μ -opioïde (Faria et al. 2008).

La neuro-imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a été utilisée pour mesurer les variations du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD ou Blood Oxygen Level Dependent) dans les études sur la douleur et l'analgésie par placebo, l'acupuncture (Faria et al. 2008).

La combinaison du PET et de l'IRMf a permis de visualiser les similitudes substantielles entre les manifestations neurobiologiques de l'effet placebo et à la thérapie active. Bien que les études de neuro-imagerie soient coûteuses et nécessitent une conception minutieuse, elles peuvent fournir des idées importantes sur les mécanismes importants de l'effet placebo.

Un travail sur la neuro-imagerie a été réalisé afin de voir les effets du placebo sur le cerveau. Dans une étude de De la Fuente-Fernandez, un PET-Scan a été réalisé en utilisant du [11C] raclopride pour étudier les récepteurs D2 de la dopamine. Cette molécule est susceptible de concurrencer la dopamine endogène et peut donc être utilisée afin d'estimer la quantité de dopamine libérée en réponse à diverses opérations (De la Fuente-Fernández et al. 2001, 2002). Cette expérience a permis de démontrer que la dopamine était libérée à la fois dans le striatum dorsal mais également dans le striatum ventral en réponse à l'administration d'un placebo (lorsque le patient s'attend à recevoir un effet bénéfique). Les chercheurs ont ainsi déterminé que l'attente d'un bénéfice de la part du patient pouvait être considéré comme analogue à l'attente d'une récompense (De la Fuente-Fernández et al. 2002).

D'un autre côté, il a été proposé que le cortex préfrontal et le striatum ventral jouent un rôle dans la modulation des attentes, alors que l'effet placebo provient essentiellement de la libération accrue de la dopamine endogène et de la transmission accrue des opioïdes endogènes (Lidstone et al. 2007). Il a ainsi été noté que les placebos diminuent l'activité des

régions du traitement de la douleur mais également l'activité du thalamus, de l'insula et du cortex somato-sensoriel (Petrovic et al. 2002 ; Wager et al. 2004, 2013 ; Lyby et al. 2011 ; Meissner et al. 2011).

La neuro-imagerie a également démontré un lien entre la modulation des neurotransmetteurs et l'activation du cerveau associé à une réponse placebo. Ainsi, le PET a été utilisé afin de mesurer la rCBF chez les patients présentant un trouble anxieux. Cette expérience avait pour objectif d'évaluer les effets des différents polymorphismes régulant la synthèse et la recapture de la sérotonine sur la modulation du flux sanguin (Furmark et al. 2008). Il a ainsi été constaté que ce même flux sanguin était réduit lors de l'administration du médicament contre le placebo

2.3. Utilisations et intérêts thérapeutiques de l'analgésie placebo

2.3.1. L'effet placebo dans la fibromyalgie

De nombreux types de douleurs chroniques, comme la fibromyalgie, ne sont pas bien comprises. Il existe des différences anatomiques, physiologiques et chimiques entre les cerveaux de patients atteints de fibromyalgie. Du fait de ces différences, nous pouvons constater des divergences de réponses aux différents stimuli douloureux. On expliquera cela par les variations physiologiques entre chaque patient (Häuser et al. 2011).

Une revue récente a révélé que les réponses au placebo pourraient représenter 45 % du bénéfice des médicaments dans le syndrome de la fibromyalgie (Häuser et al. 2011).

La fibromyalgie est souvent associée à des troubles liés au stress et s'accompagne souvent de troubles du sommeil et de migraine. La fonction anormale des circuits du cerveau responsables de la douleur et de l'émotion chez ces patients pourrait résulter d'un stress prolongé ou sévère au début de la vie (Häuser et al. 2011). Les différences neurobiologiques entre les patients atteints de fibromyalgie pourraient expliquer les variations de susceptibilité aux stimuli, contribuant ainsi à la diversité de réponse à l'effet placebo (Häuser et al. 2011).

Les études d'imagerie de la fibromyalgie montrent une augmentation de l'activation dans les réseaux de douleur, ainsi que des anomalies des réseaux de la dopamine, d'opioïde et de sérotonine.

Bien que certaines études aient montré que les réponses au placebo pouvaient être bénéfiques lorsqu'ils sont couplés aux effets médicamenteux dans le cadre de la fibromyalgie, il semblerait que la neuro-imagerie nous laisse un doute sur cette hypothèse.

2.3.2. L'effet placebo dans les migraines

Pour les migraines, il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant spécifiquement les résultats du traitement et du placebo (Autret et al. 2012)

La preuve d'un effet placebo dans la migraine provient de l'amélioration observée dans les groupes placebo.

Les auteurs ont souligné les effets des croyances internes et des attentes sur la réponse au traitement et la réduction du cours naturel de la maladie. Ils en ont conclu qu'un effet placebo substantiel dans le traitement de la migraine était présent (Autret et al. 2012).

2.3.3. L'effet placebo dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) a fourni une base solide pour étudier le rôle des attentes dans l'effet placebo. De là, Fuente-Fernández (De la Fuente-Fernández et al. 2001, 2002) a proposé que l'attente d'un bénéfice thérapeutique soit analogue à l'attente d'une récompense, lorsqu'ils ont montré que les patients atteints de MP ont libéré de la dopamine dans le striatum en réponse au placebo. Cette hypothèse a généré des initiatives de recherches substantielles et de nombreux mécanismes basés sur le placebo ont été liés à l'effet des attentes sur la probabilité d'une réponse placebo. L'effet placebo a été généralement lié aux voies d'attentes dans les ganglions de base (De la Fuente-Fernández, 2009) et aux voies de la dopamine dans les circuits de motivation, y compris la voie mésocorticolimbique et la voie nigrostriatale (De la Fuente-Fernández et al. 2001, 2002, 2004 ; Fricchione et al.2005). Il a été montré que l'injection de placebo (solution saline) dans la MP modifiait le tir neuronal dans les circuits des ganglions de base (Benedetti et al. 2004). Bien que les résultats varient entre les patients et sont de courte durée, cette étude a mis en

évidence l'effet puissant du placebo pour affecter les circuits neuronaux complexes, comparables au traitement pharmacologique avec des médicaments de remplacement de la dopamine (Benedetti et al. 2009).

Le raclopride (composé synthétique agissant comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2) PET a été utilisé pour étudier la libération de dopamine en réponse à une stimulation transcrânienne répétitive (RTMS). La stimulation du cortex sensorimoteur primaire s'est traduite par une libération de dopamine dans le striatum moteur (putamen) (Strafella et al. 2003), tandis que la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral a entraîné une libération de dopamine dans le noyau caudé (Strafella et al. 2001).

L'administration de faux RTMS a produit une importante libération de dopamine bilatérale, à la fois dans le striatum dorsal et ventral, mais plus important dans l'hémisphère contralatéral du côté plus sévèrement affecté par la maladie de Parkinson. Ces résultats ont confirmé des preuves antérieures d'attentes résultant d'effets de placebo médiés par la dopamine (De la Fuente-Fernández et al. 2001, 2002, Kaasinen et al. 2004). La stimulation cérébrale profonde induit des effets cliniquement bénéfiques pour une MP sévère.

Cependant, lorsque les patients étaient conscients du traitement, il y avait une amélioration statistiquement plus grande de la fonction motrice (Mercado et al. 2006).

Les dyskinésies se révèlent comme une complication du traitement dopaminergique de la maladie de Parkinson, ce qui a conduit à suggérer qu'elles pourraient être exacerbées par la libération de la dopamine associée au placebo. Cependant, Goetz (Goetz et al. 2008) n'a pas trouvé de corrélation entre l'amélioration induite par le placebo dans les dyskinésies et l'aggravation du parkinsonisme dans une étude en double aveugle d'un agoniste sérotoninergique administré en thérapie pour les dyskinésies. Les auteurs ont prouvé que la libération de dopamine endogène est un mécanisme sous-jacent à l'effet placebo dans la PD (Goetz et al. 2008).

Bien que la preuve soit controversée, de nombreuses études ont montré une prévalence accrue du syndrome de jambes sans repos (SJSR) chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Certaines études citent jusqu'à deux fois plus de patients atteints de la MP présentant ce syndrome par rapport à la population générale (Allen et al. 2003). Les

symptômes du SJSR peuvent se produire dans la MP lorsque les effets des médicaments s'écoulent entre les doses (Peralta et al. 2009). En effet, bien qu'il ait été difficile de démontrer une déficience de la dopamine striatale, ce désordre moto-sensoriel est soulagé par les agonistes dopaminergiques et la lévodopa, ce qui suggère un dysfonctionnement sous-jacent de la dopamine. Le SJSR montre également une réponse placebo de premier plan.

2.3.4. L'effet placebo dans d'autres atteintes psychiatriques et neurobiologiques

2.3.4.1. La sclérose en plaque (SEP)

L'effet placebo joue un rôle dans la réponse aux thérapies pour la SEP, mais peut être difficile à quantifier en raison des périodes réfractaires (Dumitriu et al. 2010).

Plusieurs études ont examiné l'effet de l'interféron β -1a sur les lésions visibles à l'IRM et les résultats cliniques par rapport au groupe placebo. La dose élevée d'interféron β -1a, administrée trois fois par semaine par injection, est considérée comme un traitement de première intention pour la SEP récidivante (OWIMS, 1999 ; Jacobs et al. 2000 ; Cohen et al. 2010). L'effet placebo potentiellement significatif dans la SEP peut expliquer en partie les exigences élevées et fréquentes en matière d'administration d'interféron β -1a pour montrer un avantage par rapport au placebo (OWIMS, 1999 ; Jacobs et al. 2000 ; Cohen et al. 2010).

Bien que les médicaments spécifiques à la maladie restent controversés, la SEP est considérée comme un trouble auto-immun. Les placebos peuvent avoir des effets profonds sur la fonction neuro-immune (Benedetti et al. 2005). Ils peuvent ainsi interagir avec un autre traitement et perturber durablement le cours de celui-ci, en entraînant une altération de l'état général (Knox et al. 2012). Les mécanismes neurobiologiques de l'effet placebo dans la douleur, la MP et la dépression devraient donc être pris en compte lors de la prise en charge de la SEP. En particulier, l'activation des mécanismes dopaminergiques par le biais des relations patient-soignant pendant les rechutes peut conduire à une plus grande attente des bénéfices.

2.3.4.2. La maladie de Huntington (MH)

Peu d'études ont évalué l'effet placebo dans la maladie de Huntington (MH).

Le Huntington Study Group (2006) a examiné l'effet de la tétrabénazine (dérivé synthétique de la benzylquinolizine qui entraîne une déplétion en dopamine et en autres monoamines au niveau du système nerveux central) par rapport au placebo sur la chorée dans un essai en double aveugle (Cohen et al. 2010).

Une réponse bénéfique au placebo a été trouvée, bien que, comme prévu, la tétrabénazine était significativement plus efficace pour diminuer la gravité de la chorée et l'amélioration globale clinique.

Récemment, Cubo et al. (2012) ont effectué une étude longitudinale internationale pour traiter spécifiquement le manque d'information sur l'effet placebo dans la maladie de Huntington (MH). Ils ont évalué le résultat chez 180 patients sur plus de 36 mois en utilisant l'Échelle Unifiée d'Evaluation de la maladie de Huntington.

Seuls les domaines comportementaux et cognitifs ont montré une réponse significative au placebo. Les patients qui n'étaient pas déprimés étaient plus susceptibles de recevoir des placebos, potentiellement parce qu'ils pouvaient anticiper un plus grand bénéfice symptomatique. On pense que les manifestations motrices de la MH résultent d'une perturbation de l'activité striatale. L'activité dopaminergique du striatum ventral peut avoir un impact sur les circuits comportementaux et cognitifs dans la MH (Cubo et al. 2012).

2.3.4.3. La maladie d'Alzheimer

La recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA) a permis de mieux connaître l'impact des attentes sur l'effet placebo.

Benedetti a montré que la réduction de la fonction cognitive et la connectivité entre les régions cérébrales dans la maladie d'Alzheimer sont associées à une déficience des attentes et à une réduction de l'analgésie placebo. Cette étude a également souligné l'importance de la modulation pré-frontale dans l'effet placebo (Benedetti et al. 2006b).

Un rapport récent suggère que les effets nocebo peuvent être plus susceptibles de se produire dans la MA que dans le cas d'une déficience cognitive légère. Ce rapport se base

sur l'analyse de 19 études portant sur l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui est le donepezil (Amanzio et al. 2012).

Le donepezil offre certains avantages dans les étapes avancées de la MA et possède une bonne tolérance (Feldman et al. 2001). Cependant, Amanzio a constaté que, dans les essais contrôlés randomisés de donepezil, les patients atteints de la MA présentaient beaucoup plus d'effets indésirables en réponse au traitement que ceux ayant une déficience cognitive légère. Les auteurs ont alors suggéré que cet effet nocebo soit lié à des comorbidités (Amanzio et al. 2012).

La détresse émotionnelle de ces patients est un symptôme physique. Ceux atteints de la MA sont fragiles et donc plus sensibles aux effets indésirables. Les sujets exposés au placebo ont présenté des vertiges, de la dépression, des nausées / vomissements et des maux de tête ; il s'agit des symptômes cholinergiques connus pour être associés au donepezil (Feldman et al. 2001).

Le plus grand degré de déficience cognitive chez les patients atteints de la MA entraînera une diminution de la capacité d'attente d'un résultat positif.

Lorsqu'on inclut les patients atteints de la MA dans les essais cliniques, leur expérience antérieure, avec des interventions thérapeutiques, peut être susceptible d'entraîner des effets nocebo. Le mécanisme de l'effet placebo dans la MA est inconnu, mais comprendre le potentiel substantiel d'effets nocebo devrait stimuler la recherche sur la manière dont ces effets peuvent interagir chez les patients atteints et l'impact qu'ils peuvent avoir sur les soignants (Amanzio et al. 2012).

2.3.4.4. La schizophrénie

Les mécanismes placebo dans la schizophrénie n'ont pas été étudiés dans des essais spécifiques. Un article récapitulatif sur la réponse au placebo dans la schizophrénie a mis en évidence le taux variable (20-70 %) de réponse placebo dans les essais cliniques (Kapur et al. 2005).

Cependant, les avantages des médicaments actifs par rapport au placebo peuvent être détectés après seulement 24 heures de traitement par antipsychotiques (Kapur et al. 2005;

Agid et al. 2008). Les attentes des patients peuvent varier considérablement et peuvent être difficiles à prévoir, car certains patients considèrent que leurs symptômes psychotiques sont enrichissants (Agid et al. 2008).

2.3.4.5. L'épilepsie

L'effet placebo dans l'épilepsie ne semble pas prédominant, bien qu'il existe des preuves limitées.

Bae (2011) a examiné l'effet placebo par Stimulation magnétique transcranienne répétitive à basse fréquence, car cette technique a récemment été démontrée pour réduire les crises épileptiques dans les essais ouverts. L'effet placebo a été mesuré jusqu'à huit semaines après le traitement par le placebo du rTMS et les auteurs ont trouvé un faible taux de réponse au placebo (Bae et al. 2011).

Une méta-analyse de 27 essais randomisés de pharmacothérapie a montré un effet placebo insignifiant dans l'épilepsie. En effet, les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux de réponse au placebo des médicaments antiépileptiques et la fréquence médiane des crises de base (Guekht et al. 2010). La réponse, relativement faible au placebo dans l'épilepsie, peut être liée à de nombreux facteurs, y compris les mécanismes sous-jacents des convulsions, la susceptibilité diminuée des patients aux mécanismes liés à l'attente et éventuellement la longue histoire de l'échec thérapeutique chez les patients qui décident de participer à ces essais comme dernier recours (Guekht et al. 2010).

2.3.4.6. Dépendance et Trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA)

Il existe des preuves d'un effet placebo dans la dépendance, bien que la durée de l'effet et la capacité de prédire la réactivité au placebo n'aient pas encore été déterminées.

Le rôle des attentes en réponse aux drogues abusives a été testé chez des adultes ayant une exposition minimale aux stimulants (Volkow et al. 2006).

Les auteurs ont utilisé le PET pour montrer que l'attente d'un traitement actif affectait les réponses des sujets au méthylphénidate et au placebo. Cette étude a également révélé que les attentes jouent un rôle important dans la réponse aux médicaments, même chez les

personnes qui n'ont pas eu d'expérience préalable avec le médicament particulier en question et qui ne sont pas conditionnées à ses effets (Volkow et al. 2006).

Dans une étude sur la réponse au méthylphénidate ou au placebo chez les consommateurs de cocaïne, les auteurs ont trouvé une faible réponse au traitement par placebo, mais les attentes en ce qui concerne le méthylphénidate (avec le traitement au méthylphénidate) ont produit une augmentation importante (50 %) du métabolisme cérébral (mesuré avec PET) dans le thalamus et à moindre mesure dans le cervelet (Volkow et al. 2003). L'activité accrue dans le thalamus peut être liée au conditionnement de l'exposition consciente préalable aux stimulants (Volkow et al. 2003).

Le méthylphénidate est couramment utilisé pour traiter les enfants atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), bien qu'il soit difficile de déterminer la dose appropriée.

Dans une étude ouverte sur le traitement placebo avec ou sans dose réduite de méthylphénidate actif, les auteurs ont constaté que le placebo a diminué les scores comportementaux de TDAH évalués par les parents et a permis d'obtenir des impressions cliniques améliorées (Sandler et al. 2008). Les enseignants ont été le seul groupe aveugle au traitement et n'ont pas constaté les différences de comportement avec le placebo. Bien que le mécanisme ne soit pas connu, cette étude indique que le traitement par placebo peut être efficace à court terme chez les enfants atteints de TDAH et appuie davantage l'importance des mécanismes dopaminergiques dans la réponse à l'intervention par placebo.

A travers ce chapitre, nous avons pu réaliser que l'effet placebo pouvait jouer un rôle, positif ou négatif, dans certaines maladies psychologiques. Cependant, les résultats sont à nuancer. En effet, peu d'études ont été réalisées à ce sujet. L'effet du placebo apparaît donc assez méconnu sur des maladies psychologiques comme la maladie d'Alzheimer ou encore la schizophrénie.

2.4. L'effet nocebo

Si l'effet placebo peut jouer un rôle majeur dans les traitements de certaines pathologies, il semblerait que l'effet nocebo puisse intervenir de la même manière auprès des patients.

La réponse nocebo, phénomène opposé à la réponse placebo, est induite par des attentes négatives (Wells et al. 2012). Si un placebo est donné dans un contexte négatif, par exemple avec une suggestion verbale négative de la douleur, une réponse nocebo peut se produire. Il existe de nombreux exemples de contextes négatifs qui mènent à des attentes négatives. Par exemple, les diagnostics et les pronostics négatifs peuvent entraîner une amplification de l'intensité de la douleur et peuvent avoir des effets importants sur l'état émotionnel des patients (Wells et al. 2012 ; Holloway et al. 2013).

Des effets nocebo peuvent également se produire lorsque les patients se méfient du personnel médical ou de la thérapie prescrite. Les rapports de santé communiqués aux populations dans les sociétés occidentales peuvent avoir des effets nocebo. En effet, pour exemple, les avertissements négatifs envoyés par les médias peuvent avoir un impact important sur les symptômes perçus par les personnes (Ofstedal et al. 2007).

Dans les essais cliniques de médicaments, il existe des effets indésirables chez les patients recevant un placebo. Une étude sur les données des essais cliniques a comparé le taux d'effets indésirables pour trois classes de médicaments antimigraineux (AINS, triptans et anticonvulsivants) et il a été constaté que les patients, recevant des doses correspondant à ceux du médicament antimigraineux (triptans) contre lequel le placebo a été comparé, présentent des effets indésirables du médicament en question (Amanzio et al. 2009).

Pour anecdote, l'anorexie et les difficultés de mémoire, qui sont des événements indésirables typiques de l'utilisation d'anticonvulsivants, ne sont apparues que chez les patients traités par placebo, dans le cadre des essais cliniques des anticonvulsivants étudiés. Ceci est conforme à la théorie des attentes de l'effet nocebo. En fait, dans un essai clinique, les patients qui reçoivent le véritable traitement et ceux qui reçoivent le placebo lisent un consentement identique avec une liste d'événements indésirables, ce qui les conduit à s'attendre à des effets négatifs spécifiques (Carlino et al. 2014).

Par rapport à l'analgesie placebo, on connaît beaucoup moins l'hyperalgésie nocebo, principalement en raison de limites éthiques. L'induction des réponses placebo est souvent acceptable, alors que l'induction des réponses nocebo est une procédure anxiogène (Benedetti et al. 1997, 2006a).

D'un point de vue pharmacologique, l'effet hyperalgique du nocebo peut être médié par les CCK, et bloqué par l'antagoniste CCK, le proglumide et le médicament anxiolytique, le diazépam, suggérant ainsi que l'anxiété anticipatrice joue un rôle important dans l'hyperalgésie nocebo (Benedetti et al. 1997, Figure 4).

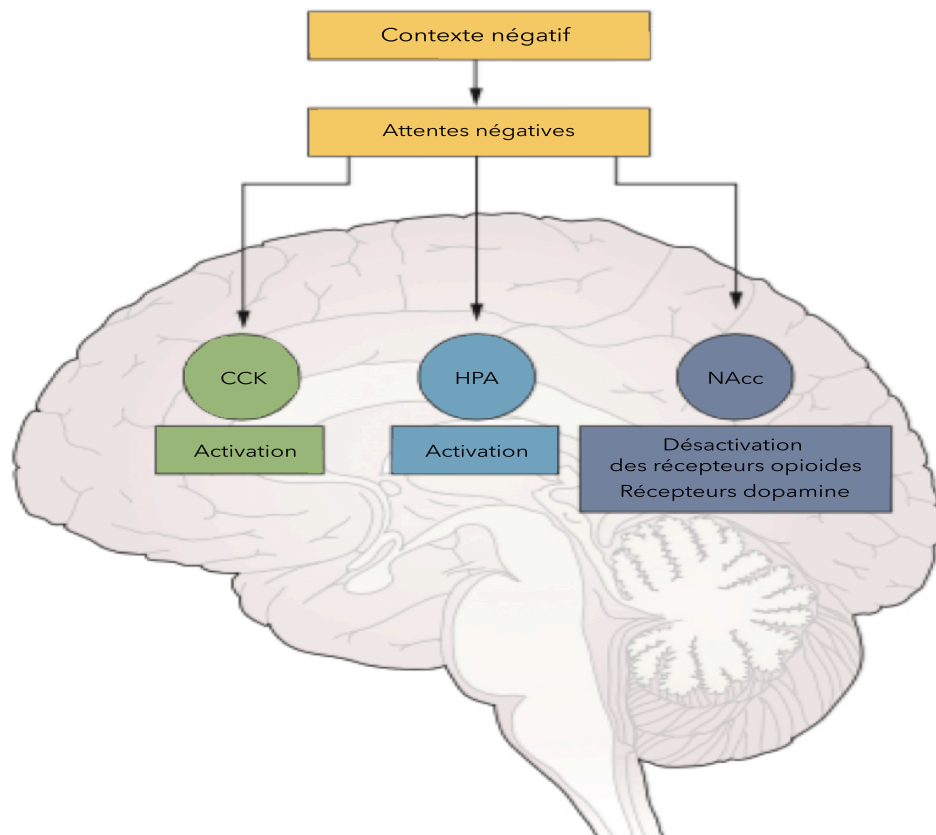


Figure 3: Un contexte négatif induit des attentes négatives et active CC (qui facilite la transmission de la douleur) et le HPA (qui est à l'anticipation de l'anxiété). Ces attentes réduisent les récepteurs μ -opioïdes et la signalisation des récepteurs de la dopamine dans la NAcc. CCK, cholécystokinine ; HPA, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; NAcc, nucleus accumbens (Benedetti et al. 1997).

L'hormone adrénocorticotrope et les concentrations plasmatiques de cortisol mesurées lors des réponses nocebo chez le rat indiquent que l'hyperactivité des axes hypothalamo-hypophysaire et surrénalien sont impliqués. Ces résultats ont été obtenus dans un modèle d'anxiété sociale, dans lequel CI-988, un antagoniste sélectif des récepteurs du type B CCK, a empêché l'hyperalgésie induite par l'anxiété (Andre et al. 2005).

Les effets nocebo sont également associés à une diminution de l'activité de la dopamine et des opioïdes dans le noyau accumbens (figure 2), et soulignent le rôle des circuits de motivation dans les réponses nocebo (Scott et al. 2008).

L'écart réel entre l'hyperalgésie induite par l'anxiété et l'analgésie induite par le stress pourrait ne pas exister. Le stress est connu pour induire une analgésie et augmenter le seuil de la douleur dans diverses situations, tant chez les animaux que chez les humains. La nature du facteur de stress joue un rôle central. Alors que l'hyperalgésie pourrait se produire lorsque l'anxiété est due à l'anticipation de la douleur, l'analgésie, elle, peut se produire lorsque l'anxiété concerne un facteur de stress qui détourne l'attention de la douleur (Willer et al. 1980 ; Terman et al. 1986 ; Flor et al. 1999 ; Sawamoto et al. 2000 ; Koyama et al. 2005 ; Benedetti et al. 2006a ; Keltner et al. 2006).

Nous devrions donc utiliser ces définitions de deux façons différentes (Colloca et al. 2007) :

- dans le cas de l'hyperalgésie induite par l'anxiété, l'attention est centrée sur la douleur imminente, et le lien biochimique entre cette anxiété anticipée et l'augmentation de la douleur implique le CCK ;
- à l'inverse, l'analgésie induite par le stress est un état général d'excitation qui découle de l'attention portée à un facteur de stress environnemental.

Des études ont montré que ce type d'analgésie induite par le stress résulte de l'activation des systèmes opioïdes endogènes (Willer et al. 1980 ; Terman et al. 1986).

Les études de neuro-imagerie ont révélé que les attentes négatives augmentent l'activité des régions cérébrales, impliquées dans le traitement de la douleur et de la régulation émotionnelle, y compris dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

On a également constaté que l'effet nocebo affectait la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui implique qu'il intervient très tôt dans la nociception (Geuter et al. 2013).

Les réponses de l'effet nocebo peuvent également jouer un rôle important dans le traitement des maux de tête et de la migraine, peut-être en raison du stress associé et de la diminution de l'anticipation des bénéfices, ainsi que des expériences négatives antérieures avec le traitement (Autret et al. 2012).

Mitsikostas (2011) a étudié la proportion de patients traités par placebo qui avaient au moins un effet néfaste (18-42 %) et celle qui a dû interrompre le traitement pour cause d'intolérance (0-5 %) (Mitsikostas et al. 2011).

Cette méta-analyse a montré que les effets nocebo sont fréquents dans les essais cliniques qui étudient les maux de tête primaires, et ces effets indésirables sont encore plus prononcés dans les études de traitement préventif. On pense que la migraine provient à la fois du système trigéminal et du cortex cérébral, avec implication des systèmes nerveux central et périphérique (Mitsikostas et al. 2011). En raison de leur pathologie complexe, les mécanismes spécifiques des effets placebo et nocebo dans ces conditions n'ont pas été étudiés.

A travers ces deux premières parties, nous avons pu analyser les effets neurobiologiques et psychologiques des effets placebo et de l'hypnose médicale. Nous allons à présent étudier les liens pouvant exister entre ces deux entités dans une troisième partie.

3. LIENS ENTRE L'EFFET PLACEBO ET L'HYPNOSE MEDICALE

L'hypothèse selon laquelle l'hypnose est en quelque sorte liée à la réponse placebo n'est pas nouvelle. Aujourd'hui, il n'existe aucune controverse scientifique sur l'influence de l'environnement extérieur sur la réponse à un placebo ou à l'hypnose médicale. A travers cette partie, nous allons ainsi essayer de déterminer si l'effet placebo et l'hypnose médicale agissent de la même manière chez un individu.

3.1. Placebo versus hypnose médicale : Différences et similitudes

Ni l'hypnose, ni le placebo ne sont des procédures de traitements de première intention. Cependant, être exposé à une induction hypnotique ou à un placebo peut être associé à une réponse thérapeutique positive. Certaines de ces réponses bénéfiques peuvent être assez importantes. Mais, le fait que la simple exposition à l'un ou l'autre soit associé à un effet positif ne signifie pas que ces effets soient tous deux provoqués par une telle exposition ou qu'ils soient produits par le même mécanisme sous-jacent (Spanos et al. 1996).

Aujourd'hui, il semble y avoir un consensus selon lequel les différences individuelles de réceptivité à l'hypnose peuvent être mesurées de manière fiable. En revanche, malgré l'accord de la communauté scientifique sur la définition de la nature d'un effet placebo, il n'y

a pas de consensus sur la façon de mesurer de manière fiable les différences individuelles en réponse à un placebo ou s'il existe « une bonne réponse placebo » (Spanos et al. 1996).

Comme nous l'avons cité dans la partie 2, David Spiegel affirme que le "placebo" est devenu une « épithète pour identifier les drogues et les soins satisfaisants mais ne pouvaient être considérés comme la cause d'un bénéfice spécifique ni ne pouvait être scientifiquement mesuré pour expliquer l'effet ». Cette affirmation nous confirme que l'effet placebo est difficilement mesurable et qu'un éventuel bénéfice sur un traitement ne pouvait être imputé uniquement à celui-ci (Spanos et al. 1996).

Raz (2007) nous a rappelé la distinction entre une « réponse placebo » et un « effet placebo ».

Une « réponse placebo » est le changement qui se produit suite à l'administration d'un placebo» (Raz, 2007a, b). En revanche, un « effet placebo » est la différence entre la réponse placebo et les changements qui se produisent sans l'administration d'un placebo (Spanos et al. 1996).

Spiegel (1997) a caractérisé le nocebo comme l'absence de conditions qui favorisent le placebo. Celui-ci a également identifié "au moins trois façons différentes d'utiliser l'effet nocebo : les messages négatifs du milieu de la santé, les messages négatifs du milieu social et psychologique du patient, et le gain secondaire" (Spanos et al. 1996).

L'argument de Spiegel est que les réponses négatives au traitement, plutôt que positives, peuvent également se produire en fonction des caractéristiques spécifiques du contexte. Il en va de même de l'effet « placebo ».

Une autre différence entre la « réponse placebo » et la « réponse à l'hypnothérapie » concerne les types d'attente générés par ces deux procédures différentes. Lorsque le sujet reçoit un placebo, il attend passivement un certain type de réponse positive au traitement. En revanche, lorsqu'il s'engage dans un traitement hypnothérapeutique, il existe une espérance active créée par l'engagement à faire partie du processus thérapeutique.

- Les céphalées

Spanos et son équipe ont comparé les effets du traitement hypnotique, du traitement par placebo et de l'absence de traitement, afin de contrôler la sévérité des maux de tête chez les patients souffrant de migraines chroniques. Les deux groupes de traitement (hypnose versus placebo) ont reçu quatre séances de traitement (Spanos et al. 1996).

Tous les sujets ont surveillé la fréquence et la sévérité de leurs céphalées durant les périodes de référence et de suivi. Les sujets de contrôle (ceux n'ayant rien reçu, ni hypnose, ni placebo) n'ont signalé aucun changement significatif dans l'activité des maux de tête sur les périodes de références et de suivi de huit semaines.

En revanche, les sujets sous hypnose et placebo ont signalé des diminutions significatives et similaires de la douleur de la ligne de base au suivi. Les expérimentateurs ont également constaté que l'ampleur de la réduction des céphalées n'était pas liée au résultat positif du traitement (Spanos et al. 1996).

- Les verrues

Spanos, Stenstrom et Johnston (1988) ont rapporté deux études dans lesquelles ils ont comparé les traitements contre les verrues avec la comparaison d'un groupe sous hypnose d'un groupe sous placebo et d'un groupe de contrôle (Spanos et al. 1996).

Dans la première étude, les sujets traités par hypnose ont montré une régression significativement plus importante des verrues que ceux traités par placebo ou ceux du groupe de contrôle. Cette constatation indique une réponse de traitement nettement meilleure pour les sujets exposés à un état hypnotique que ceux exposés au placebo.

Dans la seconde étude, les sujets ont reçu la même suggestion avec ou sans l'hypnose pour la régression des verrues. Un groupe témoin, sans traitement, a également été utilisé. Les deux groupes de traitement (hypnotique vs non hypnotique) ont montré une régression des verrues significativement plus élevée que le groupe témoin. Ceci indique un effet spécifique à la suggestion, que les sujets aient ou non été sous hypnose (Spanos et al. 1996). Nous pouvons ainsi penser qu'une suggestion hypnotique participe à traiter les patients et à obtenir des résultats notables.

Étant donné qu'aucun groupe témoin de placebo n'a été inclus dans la conception expérimentale de l'étude 2, il était impossible de déterminer s'il y avait une corrélation significative entre l'hypnose et la sensibilité au placebo.

Spanos, Williams et Gwynn (1990) ont étudié des sujets avec des verrues sur leurs mains et / ou leurs pieds. Les sujets ont été assignés au hasard à l'une des quatre conditions suivantes :

- un traitement de suggestion hypnotique ;
- un traitement acide acide salicylique ;
- un traitement par placebo ;
- un groupe témoin sans traitement.

Au suivi de 6 semaines, seuls les sujets traités par hypnose ont montré une régression significative des verrues par rapport aux témoins sans traitement.

Ainsi, les traitements avec l'hypnose ont permis une régression des verrues significativement plus élevée que les sujets en condition de placebo (Spanos et al. 1996).

McGlashan, Evans et Orne ont menés une étude afin de déterminer s'il existe un effet placebo dans l'hypnose. Ils ont utilisé une méthode d'exercice du tourniquet pour induire une douleur expérimentale. Il s'agissait d'avoir un garrot posé sur des sujets et de leur faire presser une ampoule pour pomper de l'eau afin d'augmenter la pression du garrot. Le temps et la quantité pompée ont été mesurés et des notes subjectives de douleur ont été obtenues lorsque les sujets ont d'abord signalé une douleur (seuil de douleur) puis, quand ils souffraient tellement qu'ils ne pouvaient plus pomper (tolérance à la douleur). Les conditions expérimentales comprenaient un groupe de contrôle normal sans hypnose, analgésie hypnotique et une condition de placebo (McGlashan et al. 1969).

Par ailleurs, notons que le placebo et l'hypnose médicale ont des similitudes acceptées sur le plan de l'action cérébrale. En effet, ces dernières années, les études en imagerie cérébrale ont fait évoluer les connaissances et la compréhension des mécanismes sous-jacents liés à l'effet analgésique du placebo. Ces études ont ainsi pu démontrer que le soulagement de la douleur, à l'aide d'un placebo, entraînait une diminution de l'activité neuronale des régions comme le thalamus, les insula ou encore le cortex cingulaire antérieur. Ces parties du cerveau sont également fortement activées durant la phase hypnotique (voir figure 5).

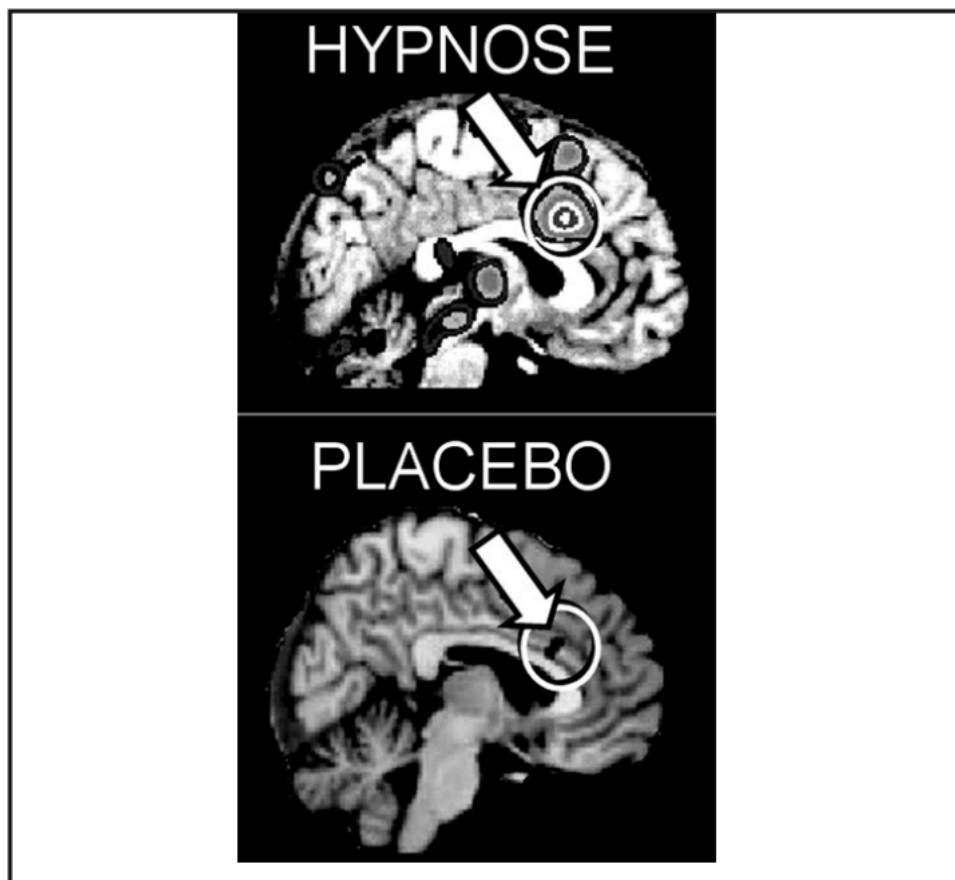


Figure 4 : La modulation de la perception douloureuse en hypnose médicale et pour le placebo semblent être dépendantes du cortex cingulaire antérieur (Kuper et al. 2005).

3.2. Discussion

A travers ce travail, nous avons pu réaliser que l'hypnose médicale et le placebo comportent pas mal de différences dans leur mécanisme d'action mais également beaucoup de similitudes. Les deux agissent sur le patient lui-même et au niveau des mêmes parties du cerveau.

Le placebo peut-être un élément intéressant à considérer chez l'adulte tandis que l'hypnose médicale peut apporter un intérêt non négligeable chez l'enfant. En effet, la réponse du placebo chez un adulte ne présenterait aucun intérêt chez un enfant qui ne comprend pas encore les enjeux liés à cette notion (forme des comprimés, génériques des médicaments, etc...). En revanche, l'hypnose médicale comporte un intérêt majeur chez cette même tranche de la population. En effet, les enfants peuvent être influencés plus facilement par

l'environnement extérieur que les adultes. Les thérapeutes peuvent ainsi établir une relation de confiance plus aisément qu'avec des adultes. Cependant, l'hypnose est ouverte aux adultes et se développe de manière importante ces dernières années.

Il serait ainsi intéressant de continuer les recherches sur le placebo et l'hypnose médicale. A terme, le placebo pourrait devenir une thérapeutique reconnue par les Etats tandis que l'hypnose deviendrait une spécialité médicale à part entière. En effet, celle-ci est de plus en plus utilisée et de nombreux thérapeutes se spécialisent dans ce domaine (notamment dans le domaine de la chirurgie dentaire). Un nombre croissant de cabinets d'hypnothérapie voit le jour ainsi que des écoles. Il est fort à parier que l'hypnose médicale va connaître une fulgurante ascension durant les prochaines décennies.

Conclusion

A travers l'ensemble de ce travail, nous avons pu étudier de près l'hypnose médicale et la notion d'effet placebo/nocebo.

Ces notions, qui peuvent paraître éloignées, sont extrêmement proches puisqu'elles agissent presque de manière identique au niveau du cerveau.

La notion de placebo peut être à la fois positive et négative. L'effet négatif sera ainsi appelé effet nocebo. Pour exemple, nous pouvons citer les génériques des médicaments. Depuis quelques années, l'explosion de ceux-ci en France conduit à l'apparition de nouvelles problématiques et notamment celle de l'explosion des effets nocebo. En effet, les patients étant fortement méfiants vis-à-vis des génériques développent automatiquement des symptômes à la prise de ceux-ci qu'ils n'auraient pas à la prise du médicament dit « princeps ».

Concernant l'hypnose médicale, celle-ci agit de manière complexe au niveau du cerveau (tout comme l'effet placebo) et place le patient au cœur de ce processus en lui faisant revivre des sensations agréables. Elle est de plus en plus utilisée dans la gestion et le traitement de la douleur par de nombreux thérapeutes et surtout chez l'enfant.

D'ici quelques années, l'hypnothérapie risque de considérablement évoluer. La défiance envers les médicaments et l'effervescence grandissante pour des produits naturels, le personnel médical n'aura d'autres choix que de s'adapter à ce nouveau mode de thérapeutique et se former à un moment ou à un autre ; les anesthésiques locaux et les antidouleurs étant voués à un déclin de leur utilisation.

Bibliographie

Agid, O., Kapur, S., Warrington, L., Loebel, A., & Siu, C. *Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders*. Schizophr Res. 2008;102(1-3):241-8.

Allen, R. P., Picchiatti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., & Montplaisi, J. *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep Med 2003;4:101–19.

Amanzio M, Benedetti F. *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. J Neurosci. 1999;19(1):484–94.

Amanzio, M., Corazzini, L. L., Vase, L. & Benedetti, F. *A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials*. Pain. 2009;146(3):261-9.

Amanzio, M., Benedetti, F., & Vase, L. (2012). *A systematic review of adverse events in the placebo arm of donepezil trials: the role of cognitive impairment*. Int Psychogeriatr. 2012;24(5):698-707.

Andre, J. et al. *Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies*. J. Neurosci. 2005;25(35):7896-904.

Aronson, J. *Please, please me*. BMJ. 1999;318(7185):716.

Autret, A., Valade, D., & Debiais, S. *Placebo and other psychological interactions in headache treatment*. J Headache Pain. 2012;13(3):191-8.

Bae, E. H., Theodore, W. H., Fregni, F., Cantello, R., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. *An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy*. Epilepsy Behav. 2011;20(2):355-9.

Balint M. *The doctor, his patient, and the illness*. Lancet Lond Engl. 1955;268(6866):683-8.

Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. *Potentiation of placebo analgesia by proglumide*. Lancet Lond Engl. 1995;346(8984):1231.

Benedetti F. *The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokin antagonist proglumide on placebo analgesia*. Pain. 1996;64(3):535–43.

Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A. & Maggi, G. *Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokin antagonist proglumide*. Pain. 1997;71(2):135-40.

Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. *Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses*. J Neurosci. 2003;23(10):4315–23.

Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., et al. *Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus*. Nat Neurosci. 2004;7(6):587-8.

Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. -K. *Neurobiological mechanisms of the placebo effect*. J Neurosci. 2005;25(45):10390-402.

- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S. & Asteggiano, G. *The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect*. J. Neurosci. 2006a;26(46):12014-22.
- Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I., et al. *Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective*. Pain. 2006b;121(1-2):133-44.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Colloca, L., Ducati, A., Zibetti, M., & Lopiano, L. *Electro-physiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response*. J Physiol. 2009;587(Pt 15):3869-83.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. *Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors*. Nat Med. 2011;17(10):1228-30.
- Benedetti F. *Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship*. Physiol Rev. 2013a;93(3):1207-46.
- Benedetti F, Thoen W, Blanchard C, Vighetti S, Arduino C. *Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems*. Pain. 2013b;154(3):361–7.
- Benedetti F. *Placebo Effects*. Oxford: Oxford University Press; 2014.
- Benhaiem J-M. *L'hypnose pour le contrôle de la douleur*. Douleur Analgésie. 2006;19(4):75–80.
- Borsook D, Becerra L, Carlezon WA, Shaw M, Renshaw P, Elman I, et al. *Reward aversion circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders*. Eur J Pain Lond Engl. 2007;11(1):7–20.
- Benhaiem. J-M. *L'hypnose Aujourd'hui*. Paris: In Press.2012.
- Bioy A. *Hypnose et douleur : connaissances actuelles et perspectives*. Rev Med Suisse. 2012;347(25):1399-403.
- Bioy A, Crocq L, Bachelart M. *Origine, conception actuelle et indications de l'hypnose*. Ann Med Psychol. 2013;171:658–61
- Boselli E, Musellec H, Bernard F, Guillou N, Hugot P, Augris-Mathieu C, Diot-Junique N, Bouvet L, Allaouchiche B. *Effets of conversational hypnosis on relative parasympathetic tone and patient comfort during axillary brachial plexus blocks for ambulatory upper limb surgery*. Int J Clin Exp Hypn. 2018;66(2):134-146.
- Brody H. Brody H. *The Placebo Response*. New York: Harper Collins, 2000.
- Bushnell MC, Ceko M, Low LA. *Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain*. Nat Rev Neurosci. 2013;14(7):502–11.
- Carlino, E., Frisaldi, E., Benadetti, F. *Pain and the context*. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(6):348-55.
- Carlino E, Pollo A, Benedetti F. *Placebo analgesia and beyond: a melting pot of concepts and ideas for neuroscience*. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(5):540–4.
- Carlino E, Pollo A, Benedetti F. *The placebo in practice: how to use it in clinical routine*. Curr Opin Support Palliat Care. 2012;6(2):220–5.
- Carlino E, Benedetti F. *Different contexts, different pains, different experiences*. Neuroscience. 2016;338:19–26.

- Carlino E, Torta DME, Piedimonte A, Frisaldi E, Vighetti S, Benedetti F. *Role of explicit verbal information in conditioned analgesia*. *Eur J Pain Lond Engl*. 2015;19(4):546–53.
- Cohen, B.A., & Rivera, V. M. *PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis*. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(4):827-38.
- Colloca L, Benedetti F. *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):545–52.
- Colloca L, Benedetti F. *How prior experience shapes placebo analgesia*. *Pain*. 2006;124(1–2):126–33.
- Colloca, L. & Benedetti, F. *Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain*. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2007;20(5):435-9.
- Colloca L, Benedetti F. *Placebo analgesia induced by social observational learning*. *Pain*. 2009;144(1–2):28–34.
- Cubo, E., Gonzalez, M., del Puerto, I., de Yebenes, J. G., Arconda, O. F., Gabriel y Galan, J. M., et al. *Placebo effect characteristics observed in a single, international, longitudinal study in Huntington's disease*. *Mov Disord*. 2012;27(3):439-42.
- De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. *Science*. 2001;293(5532):1164-6.
- De la Fuente-Fernández, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J., et al. *Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward*. *Behav Brain Res*. 2002;136(2):359-63.
- De la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M., & Stoessl, A. J. *Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease*. *Biol Psychiatry*. 2004;56(2):67-71.
- De la Fuente-Fernández, R. *The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect*. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S72-4.
- De Pascalis, V., M.R. Magurano, A. Bellusci et A.C.N. Chen. « Somatosensory Event-Related Potential and Autonomic Activity to Varying Pain Reduction Cognitive Strategies in Hypnosis », *Clin Neurophysiol*. 2001;112(8):1475-85.
- Defechereux T et al. L'hypnosédation, un nouveau mode d'anesthésie pour la chirurgie endocrinienne cervicale. Etude prospective randomisée. *Ann Chir*. 2000;125:539-46.
- Derbyshire S WG, Whalley MG et al. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *NeuroImage* 2004;23(1):392-401.
- Dumitriu, A., & Popescu, B. O. *Placebo effects in neurological diseases*. *J Med Life*. 2010;3(2):114-21.
- Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. *Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats*. *Eur J Pain Lond Engl*. 2012;16(5):676–89.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. *Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia*. *Science*. 2009;326(5951):404.

- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. *New insights into the placebo and nocebo responses*. *Neuron*. 2008;59(2):195–206.
- Faria V, Fredrikson M, Furmark T. *Imaging the placebo response: a neurofunctional review*. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2008;18(7):473-85.
- Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Subbiah, P., Whalen, E., et al. *A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease*. *Neurology*. 2001;57(4):613-20.
- Ferrell BR, Dean G. *The meaning of cancer pain*. *Semin Oncol Nurs*. 1995;11(1):17–22.
- Fields HL. *Understanding how opioids contribute to reward and analgesia*. *Reg Anesth Pain Med*. 2007;32(3):242–6.
- Flor & Grüsser. *Conditioned stress-induced analgesia in humans*. *Eur. J. Pain*. 1999;3(4):317-324.
- Fricchione, G., & Stefano, G. B. *Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries*. *Med Sci Monit*. 2005;11(5):MS54-65
- Furmark, T., Appel, L., Henningsson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., et al. *A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety*. *J Neurosci*. 2008;28(49):13066-74
- Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. *Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response*. *J Psychosom Res*. 2005;58(2):121–7.
- Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. *Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective*. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):563–70.
- Geuter, S. & Büchel, C. *Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment*. *J. Neurosci*. 2013;33(34):13784-90.
- Goetz, C. G., Laska, E., Hicking, C., Stat, D., Damier, P., Muller, T., et al. *Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 2008;23(5):700–7.
- Gøtzsche PC. *Is there logic in the placebo?* *Lancet Lond Engl*. 1994;344(8927):9256.
- Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. *Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose* [Internet]. Inserm. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_EvaluationEfficaciteHypnose_2015.pdf
- Guekht, A.B., Korczyn, A.D., Bondareva, I. B., & Gusev, E. I. *Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs*. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):64-9.
- Guo J-Y, Wang J-Y, Luo F. *Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems*. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010;24(10):1561–7.
- Haley J. *Un thérapeute hors du commun : Milton H.Erick*. Paris: Desclée de Brouwer; 2009.
- Häuser, W., Bartram-Wunn, E., Bartram, C., Reinecke, H., & Tölle, T. *Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy — magnitude and patient-related predictors*. *Pain*. 2011;152(8):1709-17.

Holloway, R. G., Gramling, R. & Kelly, A. G. *Estimating and communicating prognosis in advanced neurologic disease. Neurology.* 2013;80(8):764-72.

Bioy A. Une nouvelle définition internationale de l'hypnose ? Hypnose et thérapies brèves [Internet]. 2016;39 [consulté le 30 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.hypnose.fr/articles-et-theses/recherche-hypnose-antoine-bioy/une-nouvelle-definition-internationale-de-l-hypnose/>

Jacobs, L. D., Beck, R. W., Simon, J. H., Kinkel, R. P., Brownschidle, C. M., Murray, T. J., et al. *Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis.* N Engl J Med. 2000;343(13):898-904.

Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. *Stress-induced hyperalgesia.* Prog Neurobiol. 2014;121:1–18.

Jiang H, P.White M, D.Greicius M, Waelde L, Spiegel D. *Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis.* Cereb Cortex. 2017;27(8):4083-4093.

Kaasinen, V., Aalto, S., Någren, K., & Rinne, J. O. *Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans.* Eur J Neurosci. 2004;19(8):2352-6.

Kaptchuk T, Kerr C, Zanger A. *Placebo controls, exorcisms and the devil.* Lancet. 2009;374(9697):1234-5.

Kaptchuk T. *Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine.* Bull Hist Med. 1998a;(72):389–433.

Kaptchuk T. Kaptchuk TJ. *Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial.* Lancet. 1998b;351(9117):1722–5.

Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., Zipursky, R., Lindborg, S., & Jones, B. *Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment.* Am J Psychiatry. 2005;162(5):939-46

Keltner, J. R. et al. *Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study.* J. Neurosci. 2006;26(16):4437-43

Kernian BD et al. *Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia.* Pain. 1995;60(1):39-47.

Kirsch I. *Response expectancy as a determinant of experience and behavior.* Am Psychol. 1985;40(11):1189–202.

Kirsch, I., Sapirstein, G. *Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication.* Prevention & Treatment. 1998;1(2):article ID 2a.

Kirsch, I. *Hypnosis and Placebos: Response Expectancy as a Mediator of Suggestion Effects, Anales de Psicología,* 1999b;15(1): 99-110.

Kirsch, I. *How expectancies shape experience.* Washington: American Psychological Association; 1999a.

Kirsch I. *Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd.* Psychol Bull. 2004;130(2):341-343-345.

Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. *Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin.* Pain. 2007;128(1–2):31–9.

- Knox, K. B., & Kelly, M. E. *Placebo power*. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012;15(2):150-2.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., Coghill, R. C. *The subjective experience of pain: where expectations become reality*. *Proc. Natl Acad. Sci*. 2005;102(36):12950-5.
- Kupers R, Faymonville M-E, Laureys S. *The cognitive modulation of pain: hypnosis- and placebo-induced analgesia*. *Prog Brain Res*. 2005;150:251–600.
- Kupers R, Faymonville ME, Laureys S. *The cognitive modulation of pain: hypnosis- and placebo-induced anal- gesia*. *Prog Brain Res*. 2005;150:251-69.
- Leknes S, Tracey I. *A common neurobiology for pain and pleasure*. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(4):314–20.
- Leknes S, Berna C, Lee MC, Snyder GD, Biele G, Tracey I. *The importance of context: when relative relief renders pain pleasant*. *Pain*. 2013;154(3):402–10.
- Lidstone, S.C., & Stoessl, A. J. . *Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging*. *Mol Imaging Biol*. 2007;9(4):176-85.
- Lyby, P.S., Aslaksen, P.M., & Flaten, M.A. *Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study*. *Pain*. 2011;152(10):2405-12.
- McGlashan, T. H., Evans, F. J., & Orne, M. T. *The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain*. *Psychosom Med*. 1969;31(3):227-46.
- Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T. D., Watson, A., & Arve Flaten, M. *The placebo effect: advances from different methodological approaches*. *J Neurosci*. 2011;31(45):16117-24
- Mercado, R., Constantoyannis, C., Mandat, T., Kumar, A., Schulzer, M., Stoessl, A. J., et al. *Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation*. *Mov Disord*. 2006;21(9):1457-61.
- Mitsikostas, D.D., Mantonakis, L. I., & Chalarakis, N. G. *Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in head- aches*. *Cephalalgia*. 2011;31(5):550-61.
- Moerman DE, Jonas WB. *Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response*. *Ann Intern Med*. 2002;136(6):471–6.
- Montgomery GH, Kirsch I. *Classical conditioning and the placebo effect*. *Pain*. 1997;72(1–2):107–13.
- Montgomery, GH., Duhamel, KN., Redd, WH. *A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis?*. *Int J Clin Hypn*. 2000;48(2):138-53.
- Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS) *Evidence of interferon beta- 1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS study*. *Neurology*. 1999;53(4):679-86.
- Oftedal, G., Straume, A., Johnsson, A. & Stovner, L. J. *Mobile phone headache: a double blind, sham-controlled provocation study*. *Cephalalgia*. 2007;27(5):447-55.
- Ouicoude. Franz Anton Mesmer [Internet]. 1936 [consulté le 30 mai 2018]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Franz_Friedrich_Anton_Mesmer.jpg
- Pavlov, *Le réflexe conditionnel*, Grande encyclopédie médicale. 1934.
- Peralta, C. M., Frauscher, B., Seppi, K., Wolf, E., Wenning, G. K., Hogl, B., et al. *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 2009;24(14):2076-80

- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. *Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network*. Science. 2002;295(5560):1737–40.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Andersson J, Fransson P, Ingvar M. *A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia*. Pain. 2010;150(1):59–65.
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M.A. *Pathophysiology of migraine*. Annu Rev Physiol. 2013;75:365-91.
- Price DD, Barrell JJ. *Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions*. Prog Brain Res. 2000;122:255–71.
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. *A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought*. Annu Rev Psychol. 2008;59:565–90.
- Rainville P et al. *Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somato- sensory cortex*. Science. 1997;277(5328):968-71.
- Rainville O, *L'imagerie cérébrale fonctionnelle et la "neurophénoménologie" de l'hypnose*. In *L'hypnose médicale*. Paris: Med-Line ; 2003, p. 51-62.
- Raz, A. *Suggestibility and hypnotizability: Mind the gap*. Am J Clin Hypn. 2007a;49(3),205–10.
- Raz, A. *Hypnobo: Perspectives on hypnosis and placebo*. Am J Clin Hypn. 2007b;50(1),29–36.
- Rotter JB. *Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement*. Psychol Monogr. 1966;80(1):1–28.
- Roustang F. *La fin de la plainte*. Paris: Odile Jacob; 2000.
- Rütgen M, Seidel E-M, Silani G, Riečanský I, Hummer A, Windischberger C, et al. *Placebo analgesia and its opioidergic regulation suggest that empathy for pain is grounded in self pain*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(41):E5638-46.
- Sandler, A.D., & Bodfish, J. W. *Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study*. Child Care Health Dev. 2008;34(1):104-10
- Sawamoto, N. et al. *Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/ posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study*. J. Neurosci. 2000;20(19):7438-45.
- Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. *The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response*. J Neurosci. 2009;29(15):4882-7
- Scott, D. J. et al. *Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses*. Arch. Gen. Psychiatry. 2008;65(2):220-31.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control*; J Neurosci. 2007;27(9):2349-56.
- Shor RE, Orne EC. *Manual: Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1962.
- Simonnet-Garcia MH. *Apport de l'hypnose médicale aux traitements d'ODF*. SFODF. 2014.

- Smith WB, Gracely RH, Safer MA. *The meaning of pain: cancer patients' rating and recall of pain intensity and affect*. Pain. 1998;78(2):123–9.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. *Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus*. J Neurosci. 2001;21(15):RC157.
- Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., & Dagher, A. *Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex*. Brain. 2003;126(Pt 12):2609-15.
- Spanos, N. P., Stenstrom, R. J., & Johnston, J. C. *Hypnosis, placebo, and suggestion in the treatment of warts*. Psychosom Med. 1988;50(3):245-60.
- Spanos, N. P., Williams, V., & Gwynn, M. I. *Effects of hypnotic, placebo, and salicylic acid treatments on wart regression*. Psychosom Med. 1990;52(1):109-14.
- Spanos, N. P., Liddy, S. J., Scott, H., Garrard, C., Sine, J., Angela, T., & Hayward, A. *Hypnotic suggestion and placebo for the treatment of chronic headache in a university volunteer sample*. Cognit Ther Res. 1996;17(2):191–205.
- Terman, G. W., Morgan, M. J. & Liebeskind, J. C. *Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity*. Brain Res. 1986;372(1):167-71.
- Vanhaudenhuyse, A., Boveroux, P., Boly, M., Schnakers, C., Bruno, M-A., Kirsch, M., Demertzi, A., Lamy, M., Maquet, P., Laureys, S., Faymonville, M-E. *Hypnose et perception de la douleur*. Rev Med Liège. 2008;63(5-6):424-8.
- Villemure C, Bushnell MC. *Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing?* Pain. 2002;95(3):195–9.
- Volkow, N. D., Wang, G. -J., Ma, Y., Fowler, J. S., Zhu, W., Maynard, L., et al. *Expectation Enhances the Regional Brain Metabolic and the Reinforcing Effects of Stimulants in Cocaine Abusers*. J Neurosci. 2003;23(36):11461-8.
- Volkow, N. D., Wang, G. -J., Ma, Y., Fowler, J. S., Wong, C., Jayne, M., et al. *Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects*. Neuroimage. 2006;32(4):1782-92.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., et al. *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain*. Science. 2004;303(5661):1162-7.
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K. *Placebo effects on human mu-opioid activity during pain*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(26):11056–61.
- Wager, T. D., & Fields, H. *Placebo analgesia*. Ed. 6. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2013.
- Wells, R. E. & Kaptchuk, T. J. *To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent*. Am. J. Bioeth. 2012;12(3):22-9.
- Wiech K, Ploner M, Tracey I. *Neurocognitive aspects of pain perception*. Trends Cogn Sci. 2008;12(8):306–13.
- Wiech K, Tracey I. *The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms*. NeuroImage. 2009;47(3):987–94.

Willer, J. C. Albe-Fessard, D. *Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced analgesia in man*. Brain Res. 1980;198(2):419-26.

Wood C, Duparc N, Leblanc V, Cunin-Roy C. *L'hypnose et la douleur*. Médecine clinique pour les pédiatres.

Yang L, Symonds LL. *Neural substrate for facilitation of pain processing during sadness*. Neuroreport. 2012;23(15):911–5.

Zhang R-R, Zhang W-C, Wang J-Y, Guo J-Y. *The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through μ -opioid receptor in rat*. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(4):849–56.

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

BISMUTH Jessica. La place de l'effet placebo dans l'hypnose médicale. 2018. 64 p. : ill., tabl. Réf. Biblio. : 55-63

Sous la direction du Professeur *Vianney DESCROIX*

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2018

RESUME :

Considérée comme un état modifié de conscience, qui permet à une personne d'accéder à des ressources qui lui sont propres, l'hypnose médicale est enseignée dans les universités. L'Académie Nationale de Médecine reconnaît, en 2013, l'hypnose thérapeutique comme une thérapie complémentaire. Son utilisation à des fins analgésiques est devenue courante. L'effet placebo, quant à lui, est souvent impliqué dans les processus de diminution de la douleur en occupant une place majeure dans la réponse psychologique des patients. Il s'agit, essentiellement, de la raison pour laquelle il est utilisé dans les études d'autorisation de mise sur le marché. Cet effet, pouvant être bénéfique, peut aussi se révéler défavorable, on parlera dans ce cas d'effet nocebo.

Le but de cette thèse est de déterminer s'il existe un lien entre ces deux notions. Ce travail analysera dans un premier temps l'hypnose médicale, en tâchant de détailler les mécanismes biologiques impliqués dans ce processus, et son utilisation analgésique. Dans un second temps, nous détaillerons l'effet placebo et notamment son intérêt dans le traitement de la douleur. Tout ceci, permettra d'obtenir des outils afin d'établir des liens entre ces deux phénomènes.

Cette thèse nous témoignera du fait que bien que ces deux termes (hypnose et effet placebo) paraissent au premier abord très différents, leurs actions au niveau cérébral sont semblables.

TITRE en ANGLAIS :

Place of the placebo effect in medical hypnosis

DISCIPLINE : Psychologie de la santé

MOTS-CLES Français : Hypnose dentaire (FMeSH) ; Effet placebo (FMeSH) ; Relations dentiste-patient (FMeSH) ; Hypnose médicale ; Psychologie de la santé ; Relation thérapeutique.

MOTS-CLES Anglais : Hypnosis, dental (MeSH) ; Placebo effect (MeSH) ; Dentist-patient relations (MeSH) ; Medical Hypnosis.
