



HAL
open science

Effet placebo en médecine vétérinaire : application à la médecine du comportement

Romane Trapier

► **To cite this version:**

Romane Trapier. Effet placebo en médecine vétérinaire : application à la médecine du comportement. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04809452

HAL Id: dumas-04809452

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04809452v1>

Submitted on 28 Nov 2024

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

Année 2024

Effet placebo en médecine vétérinaire : application à la médecine du comportement

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 17 octobre 2024

par

Romane Louise Edwige Trapier

sous la direction de

Caroline GILBERT

JURY

Président du jury :	M. Matthias KOHLHAUER	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Caroline GILBERT	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Loïc DESQUILBET	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version mai 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Matthias KOHLHAUER, Professeur à l'EnvA, pour avoir accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux.

A M. Loïc DESQUILBET, Professeur à l'EnvA, pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse et pour sa disponibilité tout au long de cette année.

A Mme Caroline GILBERT, Professeur à l'EnvA, pour son soutien et ses retours constructifs qui ont été déterminants dans l'avancement de mon travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des membres du jury, ainsi qu'à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce projet.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations.....	8
Introduction	10
Première partie : connaissances actuelles de l'effet placebo en médecine humaine	12
1. De la découverte aux premières définitions.....	12
A. <i>L'effet placebo dans l'histoire</i>	12
B. <i>Définitions actuelles</i>	13
a. L'objet placebo.....	13
b. L'effet placebo	13
c. Le placebo dans les études	13
d. L'effet nocebo	14
2. Mécanismes impliqués.....	14
a. Modèle pavlovien.....	14
b. Modèle des attentes	16
c. Effet opioïde.....	16
d. Dernières avancées.....	16
3. Localisation et zones du cerveau impliquées dans l'effet placebo	17
A. <i>Localisation des zones activées</i>	17
B. <i>Molécules et circuits neurologiques impliqués</i>	18
a. Les opioïdes endogènes.....	18
b. La dopamine.....	19
c. L'inactivation de la cholécystokinine	20
4. Usages en médecine humaine et discussion éthique.....	20
A. <i>Dernières mises en évidence en médecine humaine et cumul des effets</i>	20
B. <i>Discussion éthique et perspectives d'avenir</i>	21
Deuxième partie : transposition à la médecine vétérinaire	23
1. Introduction.....	23
2. Mécanismes impliqués.....	23
A. <i>Le propriétaire, un intermédiaire essentiel dans l'effet placebo</i>	23
a. Le propriétaire comme juge de l'évolution	23
b. Le propriétaire comme voie de guérison : l'influence du comportement du propriétaire sur son animal	24
c. Un effet similaire au « placebo by proxy » ou « caregiver effect »	25
B. <i>Effet sur l'animal seul</i>	25
a. Localisation et mécanismes neurologiques chez l'animal	26
b. La nécessité d'un apprentissage pavlovien	29
c. Le modèle des attentes	30
d. Le même effet opioïde que chez l'homme ?	30
3. Vers un modèle synthétisant le mécanisme de l'effet placebo chez l'animal	31
Troisième partie : applications actuelles à la médecine vétérinaire du comportement.....	32
1. Introduction.....	32
2. Moyens thérapeutiques utilisés en médecine du comportement.....	33
A. <i>Molécules utilisées</i>	33
a. Les médicaments	33
b. Les suppléments et produits naturels	34
B. <i>Analyse du niveau de preuve du groupe A</i>	35
a. Choix des molécules utilisées	35
b. But recherché.....	35
c. Méthodologie	36
d. Résultats	36
e. Discussion	38
C. <i>Analyse du niveau de preuve du groupe B</i>	39
a. Choix des molécules utilisées	39
b. But recherché.....	39
c. Méthodologie	39

a. Résultats	40
b. Discussion	47
3. Assumer l'usage de l'effet placebo	48
Conclusion.....	51
Liste des références bibliographiques	53
Annexe 1	59

Liste des figures

Figure 1 : Rappel schématique du fonctionnement du conditionnement pavlovien	15
Figure 2 : Répartition du débit sanguin cérébral lors d'une stimulation douloureuse, après injection intraveineuse de placebo et de remifentanyl (Petrovic <i>et al.</i> , 2002a)	18
Figure 3 : PET scan montrant la fixation du carfentanyl après stimulation douloureuse, avec ou sans administration d'un placebo (Zubieta <i>et al.</i> , 2005)	19
Figure 4 : Effets rencontrés dans les 3 groupes étudiés, groupe traité, groupe placebo et groupe sans traitement	21
Figure 5 : Schéma et photographie de la méthode de l'expérience de Olds et Milner (Barbara, 2019)	27
Figure 6 : Procédure expérimentale avec test de sensibilité à la douleur thermique (Jour 1), test de préférence de place conditionnée (CPP) 1 (Jour 2), test de plaque chaude (HPT) 1 (Jour 3), sessions de conditionnement (Jours 4 à 9), test CPP 2 (Jour 10), HPT 2 (Jour 11).(Lee <i>et al.</i> , 2015)	28
Figure 7 : Schéma du modèle des mécanismes connus à ce jour de l'effet placebo en médecine vétérinaire	31

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effet observé dans le groupe contrôle des études cherchant à prouver l'efficacité des molécules du groupe A.....	37
Tableau 2 : Effet observé dans le groupe contrôle des études cherchant à prouver l'efficacité des molécules du groupe A.....	38
Tableau 3 : Grille d'analyse de niveau de preuve des études sur les molécules du groupe B	44
Tableau 4 : Analyse du niveau de preuve d'articles visant à prouver l'efficacité des molécules du groupe B.....	45
Tableau 5 : Observations connexes des articles visant à prouver l'efficacité des molécules du groupe B.....	46

Liste des abréviations

PET : Positron Emission Tomography (Tomographie par émission de positrons)

rACC : Rostral Anterior Cingulate Cortex (Cortex cingulaire antérieur rostral)

μ : Récepteurs Mu (récepteurs opioïdes)

CCK : Cholecystokinin (Cholécystokinine)

VTA : Ventral Tegmental Area (Aire tegmentale ventrale)

ACC : Anterior Cingulate Cortex (Cortex cingulaire antérieur)

TH : Tyrosine Hydroxylase

LPP : Low-pain-paired (Faible douleur associée)

HPP : High-pain-paired (Douleur intense associée)

CPP : Conditioned Place Preference (Préférence de place conditionnée)

HPT : Hot Plate Test (Test de plaque chaude)

Introduction

Un placebo est, par définition, « un objet thérapeutique sans activité pharmacologique intrinsèque » (AULAS, 2009). En médecine humaine, il occupe une place significative dans divers domaines médicaux et représente un marché notable au sein des médecines alternatives. Le mystère entourant son mécanisme d'action reste entier, tout comme le fonctionnement exact de notre cerveau humain. Le placebo est méconnu ; dès qu'on cherche à le définir concrètement, il échappe à notre compréhension.

Cette thèse part d'un constat frappant : méconnu en médecine humaine, l'effet placebo est encore plus mystérieux en médecine vétérinaire.

Au sein de notre profession de vétérinaire, nous sommes fréquemment confrontés à la vente de produits dont l'efficacité pharmacologique n'est encore pas scientifiquement prouvée. Nous échangeons régulièrement avec des propriétaires d'animaux qui recourent à des médecines alternatives, auxquelles nous adhérons plus ou moins. Comment intégrer ces usages dans notre pratique quotidienne, et est-ce que l'effet placebo permet d'expliquer une partie des effets des médicaments et des produits non médicamenteux ?

Il m'a semblé paradoxal de constater le manque criant de recherches sur cet effet que nous manipulons pourtant fréquemment : l'effet placebo. Malgré son omniprésence implicite, la littérature scientifique vétérinaire traite peu de ce phénomène, et les études dédiées sont rares. C'est ce paradoxe, ce fossé entre la pratique quotidienne et la recherche académique, qui a motivé cette enquête approfondie. Mon objectif est d'éclaircir les mécanismes et l'impact de l'effet placebo dans le contexte vétérinaire, de comprendre comment et pourquoi il fonctionne, et de proposer des pistes pour intégrer cette connaissance dans notre pratique de manière éthique et efficace. En démystifiant l'effet placebo, nous pourrions non seulement améliorer notre approche thérapeutique, mais aussi renforcer la confiance entre les vétérinaires et les propriétaires d'animaux.

Nous regrouperons dans un premier temps les connaissances actuelles en médecine humaine, puis nous essaierons dans une seconde partie d'appliquer ces connaissances à la médecine vétérinaire, et de construire un modèle des mécanismes impliqués dans l'effet placebo. Dans une troisième partie, nous aborderons le domaine de la médecine du comportement vétérinaire et en quoi l'effet placebo y occupe une place centrale.

Première partie : connaissances actuelles de l'effet placebo en médecine humaine

L'effet placebo a d'abord été mis en évidence en médecine humaine. Avant d'en étudier les implications en médecine vétérinaire, il est essentiel de définir ce concept et de décrire les mécanismes connus à ce jour.

1. De la découverte aux premières définitions

A. L'effet placebo dans l'histoire

L'effet placebo a été mis en évidence pour la première fois au 18^{ème} siècle. A l'époque, l'une des controverses médicales les plus célèbres est celle du **magnétisme animal** (Vijselaar, 1997). En 1784, l'opinion se passionne pour cette thérapie controversée, inventée quelques années plus tôt à Vienne par le médecin Franz Anton Mesmer. Selon lui, les maladies résultent d'une mauvaise répartition d'un fluide universel dans le corps humain et la guérison revient à restaurer un équilibre. Le magnétisme animal est alors la capacité de tout homme à guérir son prochain grâce au fluide naturel que le magnétiseur serait capable d'accumuler et de retransmettre grâce à des « passes mesmériennes ». Mesmer est vivement critiqué par les Facultés de médecine de l'époque dans différents pays, et obtiendra pourtant certains résultats spectaculaires.

Un second exemple des premières mises en évidence d'effet placebo est l'expérience de Haygarth en 1800 (Požgain *et al.*, 2014). Ce médecin a remplacé les bâtons métalliques utilisés pour traiter les douleurs articulaires, inventés par le Dr Elisha Perkins, par des bâtons en bois recouverts de peinture argentée (Lemoine, 1996). Il n'a observé aucune différence d'efficacité entre les deux traitements, démontrant ainsi pour la première fois **l'effet bénéfique d'un traitement neutre**.

Jean Nicolas Corvisart, premier médecin de Napoléon, vendait à la haute société des pilules de "mica panis" (de la mie de pain) pour traiter les symptômes nerveux (Lemoine, 1996). Il est le premier à avoir utilisé l'effet placebo de manière thérapeutique sur ses patients.

Ces anecdotes représentent les premières reconnaissances conscientes de l'effet placebo. Cependant, au cours de l'histoire de la médecine, l'effet placebo a été omniprésent. Pendant l'Antiquité, par exemple, de nombreux traitements originaux reposaient sur des croyances religieuses, et leur efficacité était souvent le résultat d'un effet placebo. Plus tardivement, au Moyen-âge, les saignées, à l'aide de sangsues, étaient vastement utilisées malgré leur absence totale d'effet bénéfique (Lemoine, 1996).

B. Définitions actuelles

Le terme placebo recouvre plusieurs concepts distincts, qu'il convient de différencier.

a. L'objet placebo

L'objet placebo est par définition « un objet qui n'a pas d'activité pharmacologique ou thérapeutique ». Il est utilisé comme comparaison face au médicament étudié au sein des études expérimentales (médicament *versus* placebo) (Požgain *et al.*, 2014).

On distingue également le « placebo pur », qui n'a aucune activité pharmacologique, et le « placebo impur », qui est un médicament auquel se surajoute l'effet placebo qui est défini comme suit.

b. L'effet placebo

L'effet placebo est « l'effet bénéfique qui n'est pas attribué à l'action spécifique du médicament ». Comme nous le verrons dans le détail des mécanismes, même dans le cas d'un traitement dont le principe actif fonctionne, l'effet placebo peut se superposer à son action. Dans le cas d'un traitement sans réelle activité pharmacologique, tout effet bénéfique observé peut être entièrement attribué à l'effet placebo.

c. Le placebo dans les études

Dans les études cliniques, l'utilisation d'un placebo est courante, notamment dans les études randomisées, en aveugle ou double aveugle. Cela permet de simuler l'utilisation du médicament réel pour démontrer son efficacité tout en ayant la même part d'effet placebo dans les deux groupes. Le placebo est alors un outil de démonstration d'efficacité, et lorsqu'il est utilisé au sein d'une étude, elle gagne en niveau de preuve.

Pour rappel, dans une étude randomisée, les participants sont répartis de manière aléatoire dans différents groupes (généralement un groupe « traitement » et un groupe « témoin », recevant un placebo). Cela permet de réduire les biais de confusion et d'assurer que les résultats sont dus à la molécule active plutôt qu'à d'autres facteurs.

Dans une étude aveugle, les participants ne savent pas s'ils reçoivent le traitement réel ou un placebo. Cela évite que leurs attentes n'influencent les résultats de l'étude.

Dans les études en double aveugle, ni les participants ni les chercheurs responsables de l'administration du traitement ne savent qui reçoit le traitement réel et qui reçoit un placebo. Cette méthode permet de réduire les biais de classement différentiel provenant à la fois des participants et des expérimentateurs.

d. L'effet nocebo

Le terme placebo provient du latin « placere » – plaire. À l'inverse, le terme nocebo vient du latin « nocere » - nuire : un effet placebo peut également se manifester négativement, en fonction des attentes du patient, ce que l'on appelle un effet nocebo. Nous reviendrons sur ces mécanismes dans les sections suivantes.

2. Mécanismes impliqués

Même en médecine humaine, l'effet placebo est encore mal compris. Il ferait appel à plusieurs mécanismes qui agissent de façon concomitante. On les classe selon plusieurs modèles : le « modèle des attentes », le modèle pavlovien, « l'effet opioïde » (Požgain *et al.*, 2014).

a. Modèle pavlovien

Le modèle pavlovien explique comment, par nos expériences passées et notre apprentissage, on peut réagir de façon biaisée à un stimulus neutre. Le conditionnement pavlovien est un mécanisme d'apprentissage, aussi nommé conditionnement classique ou conditionnement répondant.

Il se base sur les recherches de Pavlov sur les apprentissages et notamment sur une expérience mondialement connue : lorsque Pavlov fait sonner une cloche avant d'administrer de la nourriture à un chien, au bout de plusieurs répétitions, le chien salive au seul son de la cloche (figure 1). Le cerveau des animaux est donc capable d'associer un élément neutre (la cloche) à un élément positif ou négatif (la nourriture ici) (Bryant *et al.*, 2009).

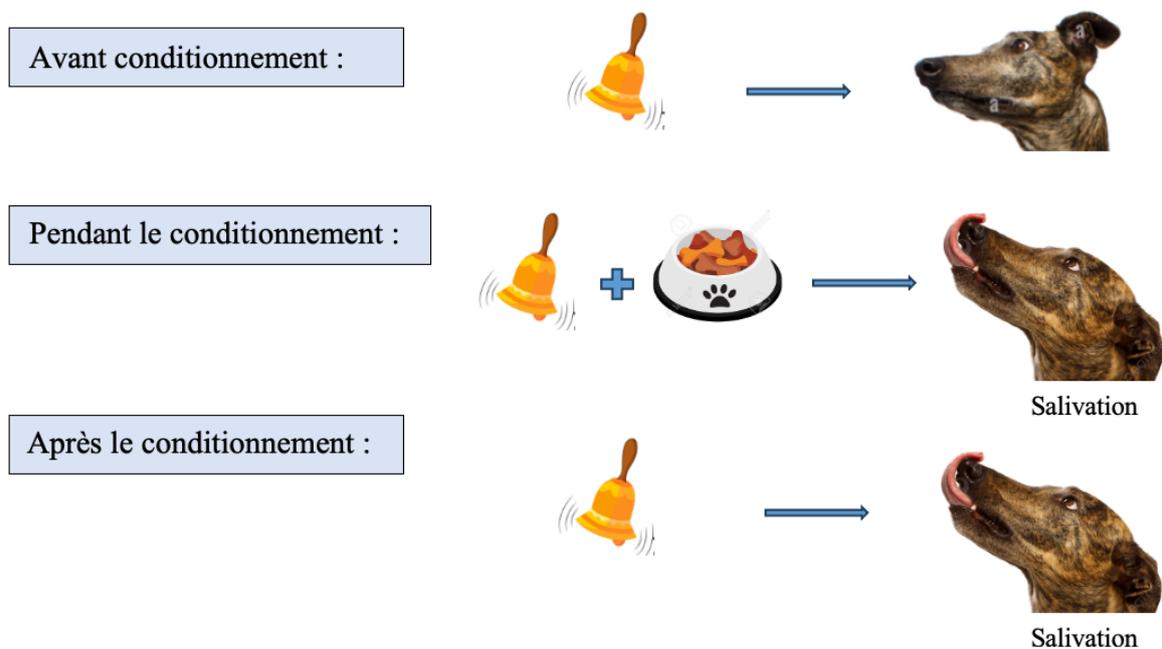


Figure 1 : Rappel schématique du fonctionnement du conditionnement pavlovien

L'association entre les deux dépend du temps entre les deux éléments. Le temps maximal d'association n'est pas encore déterminé chez toutes les espèces, mais serait de l'ordre de quelques secondes (Bryant *et al.*, 2009).

Le modèle pavlovien pourrait aussi être applicable chez l'Homme, qui, lorsqu'il utilise un médicament et se sent mieux, réalise une association et appliquerait son soulagement au médicament cité.

b. Modèle des attentes

Le modèle des attentes explique que nos pensées et nos croyances déclenchent une réponse hormonale et immune pouvant influencer notre guérison.

Ce modèle est complexe et serait lié aux autres modèles. C'est notamment par le biais de nos pensées et nos croyances que l'on peut observer un effet nocebo.

Le tempérament et les traits de caractère du patient joue un rôle important. En effet, on retrouve notamment plus d'effet placebo chez les personnes jugées optimistes et plus d'effet nocebo chez les personnes jugées pessimistes (AULAS, 2009).

c. Effet opioïde

L'effet opioïde, impliqué dans l'effet placebo vis-à-vis de la douleur, décrit que des endorphines sont libérés dans le cerveau après la prise d'un traitement. Nous reverrons ce mécanisme dans la partie des molécules impliquées.

d. Dernières avancées

Beaucoup d'autres facteurs sont mis en évidence par les dernières études : la **personnalité** du patient (notamment les traits de personnalité optimiste ou pessimiste), ses **croyances**, son genre, la **relation docteur patient** (Požgain *et al.*, s. d.), l'effet Hawthorne...

L'effet Hawthorne se caractérise par l'effet surajouté, du fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés et observés. Cela se traduit généralement par une plus grande motivation, ou du moins une modification du comportement (Elston, 2021).

L'entourage joue aussi un rôle très important dans les comportements.

L'expérience de Reed sur le LSD (Lemoine, 1996) est relatée ici : une personne A et une personne B sont face à face dans une pièce, l'un recevant du LSD et l'autre un placebo. Ils

montrent tous les deux les mêmes effets psychotiques. Puis l'expérience est explicitée aux personnes concernées et on inverse les rôles : personne ne ressent d'effet.

Cela illustre l'importance de l'entourage et des relations sociales qui conduisent à un **mimétisme social**.

3. Localisation et zones du cerveau impliquées dans l'effet placebo

Plusieurs études tentent de localiser les voies neuronales impliquées lors d'effet placebo, pour mieux en comprendre les mécanismes.

A. Localisation des zones activées

Les études s'intéressent notamment à la gestion de la douleur par l'effet placebo, et observent les zones du cerveau activées par tomographie par émission de positrons (PET). Les chercheurs ont confirmé que l'analgésie placebo et l'analgésie opioïde sont associées à une activité accrue dans le **cortex cingulaire antérieur rostral (rACC)** (Petrovic *et al.*, 2002) (figure 2). Ces résultats indiquent des voies neuronales communes pour l'analgésie placebo et l'analgésie opioïde : c'est la démonstration de l'effet opioïde évoqué précédemment.

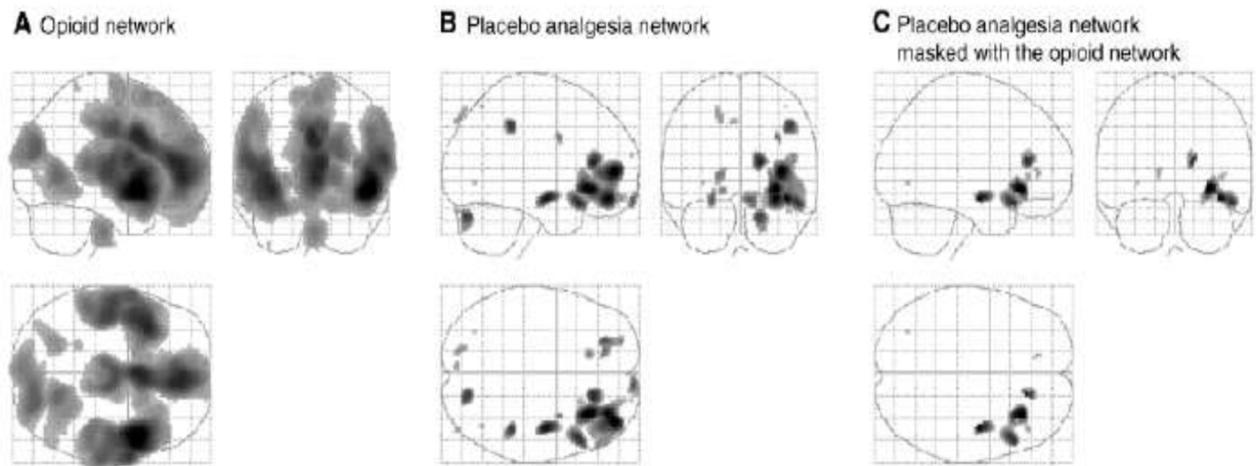


Figure 2 : Répartition du débit sanguin cérébral lors d'une stimulation douloureuse, après injection intraveineuse de placebo et de remifentanyl (Petrovic *et al.*, 2002)

D'autres études mettent en évidence que l'activation du système opioïde endogène induite par le placebo se produit dans le rACC et subgénéral, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex insulaire et le noyau accumbens (Zubieta *et al.*, 2005).

B. Molécules et circuits neurologiques impliqués

a. Les opioïdes endogènes

Dans une étude de 1990, des patients atteints de douleur chronique reçoivent des injections de solutions salines. Ceux ayant ressenti un soulagement (ceux répondant à l'effet placebo) s'avèrent avoir des concentrations plus élevées d'endorphines dans le liquide cébrospinal (Lipman *et al.*, 1990). L'analgésie placebo dépend donc des systèmes opioïdes endogènes et plus précisément des **récepteurs μ** , car son effet peut être partiellement aboli par l'antagoniste des opioïdes, la naloxone (Benedetti *et al.*, 2022).

Dans d'autres études utilisant le PET scan, l'administration de placebo « antalgique » entraîne une diminution de la fixation de carfentanyl (un agoniste opioïde) à l'imagerie (figure 3). Cela confirme une libération d'endorphines endogènes lors d'effet placebo. Ce phénomène est observé dans le cortex cingulaire, le noyau accumbens, le cortex orbitofrontal et la substance grise périaqueducale.

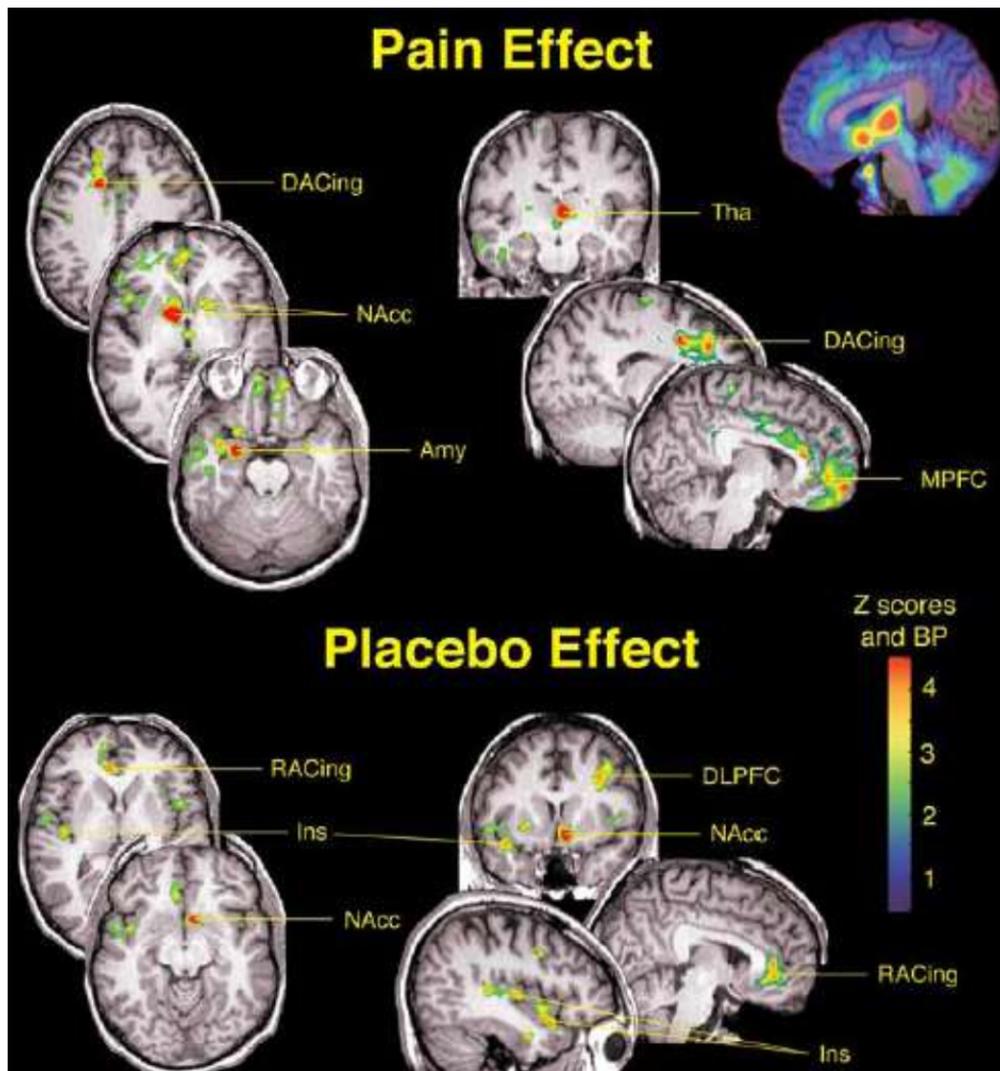


Figure 3 : PET scan montrant la fixation du carfentanil après stimulation douloureuse, avec ou sans administration d'un placebo (Zubieta *et al.*, 2005)

b. La dopamine

A l'aide de différents marqueurs, une autre étude met en évidence que l'effet placebo fait appel à deux mécanismes différents : un **effet opioïde** comme évoqué précédemment, et un **effet dopaminergique** (Scott *et al.*, 2008).

De la même manière que dans l'étude de Zubieta *et al* (2005), l'administration de placebo « antalgique » entraîne une diminution de la fixation de raclopride, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, ce qui indique une libération de dopamine endogène. Ce phénomène est observé dans le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens.

Il est intéressant de remarquer une modulation de l'activation des zones : plus l'effet placebo est important, plus le système dopaminergique et opioïde sont activés (Scott *et al.*, 2008).

c. L'inactivation de la cholécystokinine

La proglumide, antagoniste des récepteurs de la cholécystokinine, fait également partie des mécanismes de l'effet placebo (Benedetti *et al.*, 1995). La proglumide a des propriétés anti-nociceptives, par le biais de l'inhibition de la sécrétion de cholécystokinine.

Ainsi, les molécules impliquées dans l'effet placebo sont de mieux en mieux décrites mais le mécanisme entier reste à définir et les étapes du phénomène restent à définir. Nous tenterons d'établir un modèle plus précis dans la partie médecine vétérinaire.

4. Usages en médecine humaine et discussion éthique

A. Dernières mises en évidence en médecine humaine et cumul des effets

Les articles réussissant à prouver l'existence d'un effet placebo en médecine humaine sont ceux utilisant un groupe traitement, un groupe placebo et un groupe sans traitement. Il est noté qu'un effet bénéfique est tout de même perçu en l'absence de traitement, relatif à l'évolution naturelle de la maladie (Morral *et al.*, 2017).

Un graphique qualitatif ci-joint nous schématise comment théoriquement, les effets s'ajoutent et que l'on retrouverait donc bien, dans tous nos traitements au quotidien, une part d'effet placebo variable (Morral *et al.*, 2017) (figure 4).

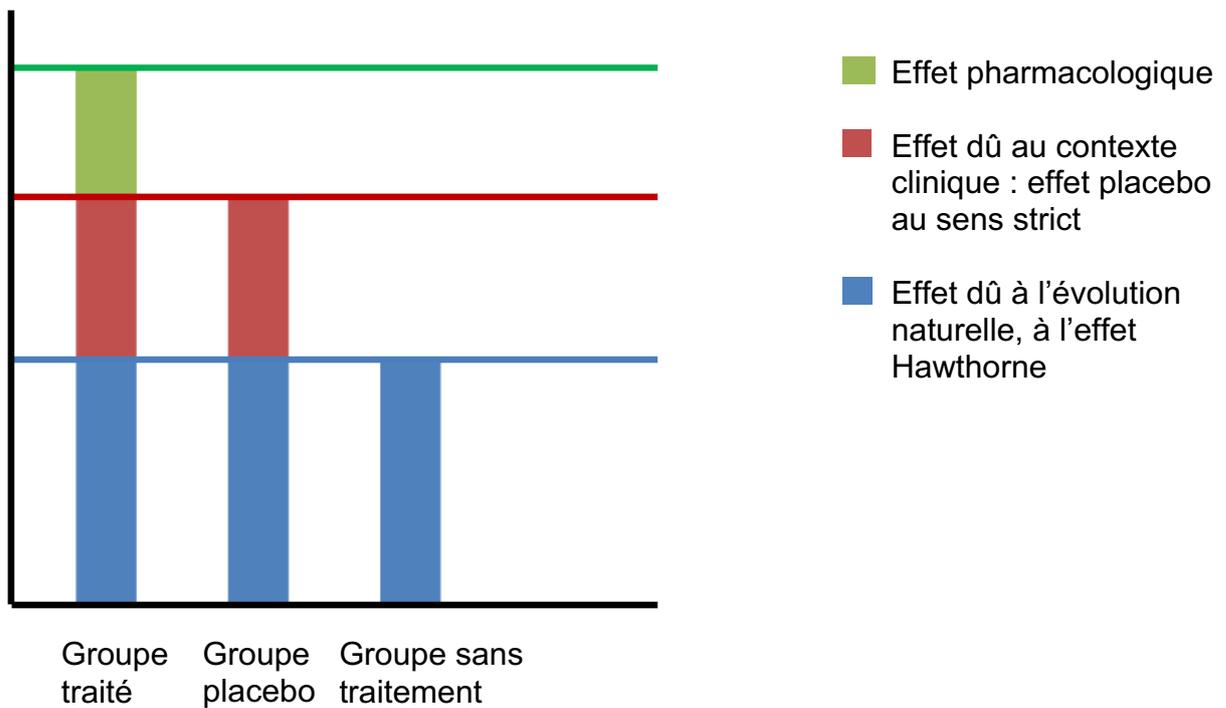


Figure 4 : Effets rencontrés dans les 3 groupes étudiés, groupe traité, groupe placebo et groupe sans traitement

L'effet placebo au sens strict est donc l'effet retrouvé ci-dessus en rouge.

Plusieurs autres études se sont intéressées au fait de quantifier la part des trois effets montrés dans le graphique précédent. Deux cent quinze études sur les effets pharmacologiques versus placebo dans des cas de douleurs arthrosiques chroniques chez l'homme ont été analysées (Zou *et al.*, 2016). Il a été montré que l'effet placebo, selon les cas, s'élèverait jusqu'à 75% de l'effet total observé. Par ailleurs, il montre aussi que cet effet augmente si la procédure utilisée est invasive : un effet contextuel est plus observé avec un lavage articulaire, qu'avec des injections et qu'avec des comprimés (Zou *et al.*, 2016).

B. Discussion éthique et perspectives d'avenir

L'administration d'un placebo repose sur le principe de « penser qu'un traitement est efficace alors qu'il ne l'est pas ». Cela peut être assimilé à de la « tromperie » de la part du praticien, ce qui pose des problèmes concernant l'honnêteté et la transparence dans la relation patient-médecin. Pour être éthique, tout traitement doit être administré avec le **consentement éclairé du patient**.

Les expériences visant à prouver l'effet placebo, comme les essais cliniques randomisés en double aveugle, sont cruciales pour comprendre ce phénomène. Ces essais nécessitent souvent un groupe recevant un placebo pour comparer les résultats avec ceux du groupe recevant le traitement actif. Néanmoins, ces études posent des problèmes éthiques. Les participants aux études sur l'effet placebo sont intentionnellement laissés dans l'inconnu, ce qui pose des questions sur le manque de transparence. De plus, les participants recevant un placebo sont privés de traitements actifs potentiellement efficaces, ce qui pourrait nuire à leur état de santé.

Malgré ces défis, il existe des justifications éthiques pour les études sur l'effet placebo. Ces études peuvent fournir des informations cruciales sur la puissance de la croyance et des attentes dans le processus de guérison. Dans le cas de la gestion de la douleur par exemple, il est crucial de pouvoir utiliser l'effet placebo, et **minimiser la dépendance** aux médicaments analgésiques. L'usage de placebo est aussi une solution en cas de vide thérapeutique, dans le cas de maladies n'ayant pas de traitement à l'heure actuelle.

Les connaissances actuelles sur l'effet placebo en médecine humaine sont donc en perpétuelle évolution, et son mécanisme exact reste à élucider. En médecine vétérinaire, ce concept est encore plus nébuleux. Nous tenterons d'apporter des précisions à partir des données disponibles chez l'Homme, afin d'éclairer ce phénomène dans le cadre vétérinaire.

Deuxième partie : transposition à la médecine vétérinaire

1. Introduction

L'histoire de l'effet placebo en médecine vétérinaire suit en grande partie celle de la médecine humaine, bien que les études et la documentation à ce sujet soient plus limitées. Les premiers indices d'effet placebo en médecine vétérinaire remontent aux observations de vétérinaires qui ont noté des améliorations dans les conditions de leurs patients malgré l'administration de traitements inactifs.

Au fil des ans, avec l'essor de la médecine basée sur les preuves, l'importance de l'effet placebo a été de plus en plus reconnue. Les études cliniques en médecine vétérinaire ont commencé à inclure des groupes contrôles recevant des placebos pour évaluer l'efficacité réelle des nouveaux traitements. Ces études ont révélé que les propriétaires d'animaux rapportent fréquemment des améliorations chez leurs animaux après l'administration de placebos.

2. Mécanismes impliqués

Malgré nos capacités cognitives différentes de celles de nos animaux domestiques, nous allons tenter d'appliquer les mêmes modèles d'actions de l'effet placebo vus précédemment en médecine humaine.

A. Le propriétaire, un intermédiaire essentiel dans l'effet placebo

a. *Le propriétaire comme juge de l'évolution*

Chez les animaux, l'effet placebo passe essentiellement par la perception du propriétaire, qui propose une **vision biaisée** de l'efficacité du traitement sur son animal. En effet, l'animal n'étant pas capable d'exprimer avec précision si son état s'est amélioré, seul l'interprétation du propriétaire juge de l'évolution. Cette **interprétation** peut être extrêmement influencée par les attentes, les croyances, les espoirs qu'une personne peut placer dans un traitement.

Cet effet a tenté d'être documenté dans des études menées par des laboratoires d'homéopathie par Cracknells (Cracknell et Mills, 2011). Une étude en double aveugle et randomisée a été menée pour examiner si les propriétaires de chiens rapporteraient des effets de traitement différents selon s'ils savaient qu'ils pouvaient administrer un placebo ou s'ils savaient avec certitude qu'ils administraient un remède homéopathique. Au sein de cette étude, un traitement homéopathique est administré et le propriétaire en note les effets bénéfiques, en sachant pertinemment qu'il n'y a pas de groupe placebo. Les expérimentateurs ont comparé cette étude à celle réalisée en 2008, par la même équipe et avec le même traitement, mais qui était une étude *versus* placebo. Aucune différence significative de l'efficacité du traitement selon l'appréciation des propriétaires n'a pu être mise en évidence.

Aucun lien n'a pu être prouvé entre la perception du propriétaire et l'efficacité d'un traitement homéopathique. D'autres études doivent être menées pour documenter ce phénomène.

***b. Le propriétaire comme voie de guérison :
l'influence du comportement du propriétaire sur son
animal***

Cependant, cet effet placebo ne se limite pas à une simple erreur d'interprétation de l'humain. Ce propriétaire, convaincu que le traitement est en train de fonctionner, **change son comportement** vis-à-vis de son animal et propose une attitude plus détendue et plus optimale à l'amélioration de la situation. L'animal étant sensible à tout changement de comportement de son propriétaire, il est capable de ressentir cette modification. Par le biais du changement au sein des émotions de son propriétaire, l'animal peut lui aussi modifier son comportement.

Ainsi, tel un cercle vertueux, mieux le propriétaire se sent, mieux l'animal se sent et inversement. Même si au départ, il a suffi d'un traitement inefficace en tant que tel pour débloquer la situation. C'est ce qu'on pourrait appeler un effet placebo indirect, car il nécessite un intermédiaire, le propriétaire.

Des études ont mis en évidence un lien entre le **tempérament du propriétaire** et les problèmes comportementaux de leur animal. Notamment une étude de 2020 (Gobbo et Zupan, 2020) montre un lien entre l'agressivité des chiens et le tempérament anxieux des

propriétaires. Les propriétaires ayant un « style d'attachement anxieux » avaient aussi des chiens plus agressifs. Cela renforce cette idée que l'animal est influencé par le comportement de son propriétaire, notamment dans les situations de stress. Le lien entre un animal et son propriétaire est donc un enjeu important de la médecine vétérinaire : soigner un animal, c'est aussi soigner le duo propriétaire – animal.

c. Un effet similaire au « placebo by proxy » ou « caregiver effect »

Une comparaison aisée peut être faite avec une relation mère-enfant, ou du moins adulte référant – enfant en bas âge. La limite d'âge est floue, mais plusieurs articles documentent cette question. L'influence du comportement des parents sur les problèmes comportementaux de leurs enfants n'est plus à prouver (Liodden *et al.*, 2015).

En 2011, Whipple et collègues montre une association significative entre des mères ayant un « style d'attachement anxieux » et des problèmes d'agressivité chez leurs enfants, de façon très similaire à ce qui a été prouvé par Gobbo plus récemment (Gobbo et Zupan, 2020) (Whipple *et al.*, 2011).

Dans le cadre hospitalier, cette influence du « caregiver » a été étudiée sur les soins médicaux (Liodden *et al.*, 2015). Un « **caregiver placebo effect** », aussi appelé « placebo by proxy », a été mis en évidence, dans des relations adultes-enfant où l'enfant est considéré trop jeune pour pouvoir percevoir un effet placebo par lui-même (Czerniak *et al.*, 2020).

Cette comparaison admet des limites : il n'est pas possible de dire qu'un chien ou chat a les mêmes capacités cognitives qu'un enfant en bas âge. Cependant, il est intéressant de s'appuyer sur ce « caregiver placebo effect » déjà documenté en médecine humaine car le point commun que nous retrouvons entre enfants en bas âge et animaux est qu'ils sont **non verbaux**, incapables d'exprimer clairement ni leur douleur ni leur soulagement, mais dépendants pour leurs besoins d'un adulte.

B. Effet sur l'animal seul

“The desire to take medicine is perhaps the greatest feature which distinguishes man from animals.” *Sir William Osler, Science and Immortality, 1904* (Kradin, 2004)

Cette citation sous-entend que l'animal n'a pas les capacités cognitives pour ressentir, par lui-même, un effet placebo. Pour étudier cela, nous allons reprendre les mécanismes étudiés en médecine humaine et essayer de comprendre s'ils sont applicables à l'animal seul.

a. Localisation et mécanismes neurologiques chez l'animal

La structure du cerveau de l'animal est similaire à celle de l'Homme. Les grandes découvertes en neurosciences se font d'ailleurs sur des animaux de laboratoire au premier abord. Nous allons reprendre les voies neuronales et les molécules impliquées chez l'Homme et les comparer aux connaissances actuelles en neurosciences chez les animaux.

1. Premières découvertes dans le cerveau des animaux

Tout d'abord, le **circuit de la récompense** fut d'abord découvert chez les rats en 1954 (Olds et Milner, 1954). L'expérience qui a permis de mettre en évidence le circuit de la récompense fut celle d'Olds et Milner. Cette expérience a été répétée plusieurs fois depuis, avec toutes sortes de variantes, mais fonctionne pour l'essentiel de la façon suivante. Des électrodes sont implantées dans l'aire septale du cerveau d'un rat. En appuyant sur un levier, le rat peut stimuler lui-même cette région de son cerveau, à l'origine de la sensation de plaisir (figure 5).

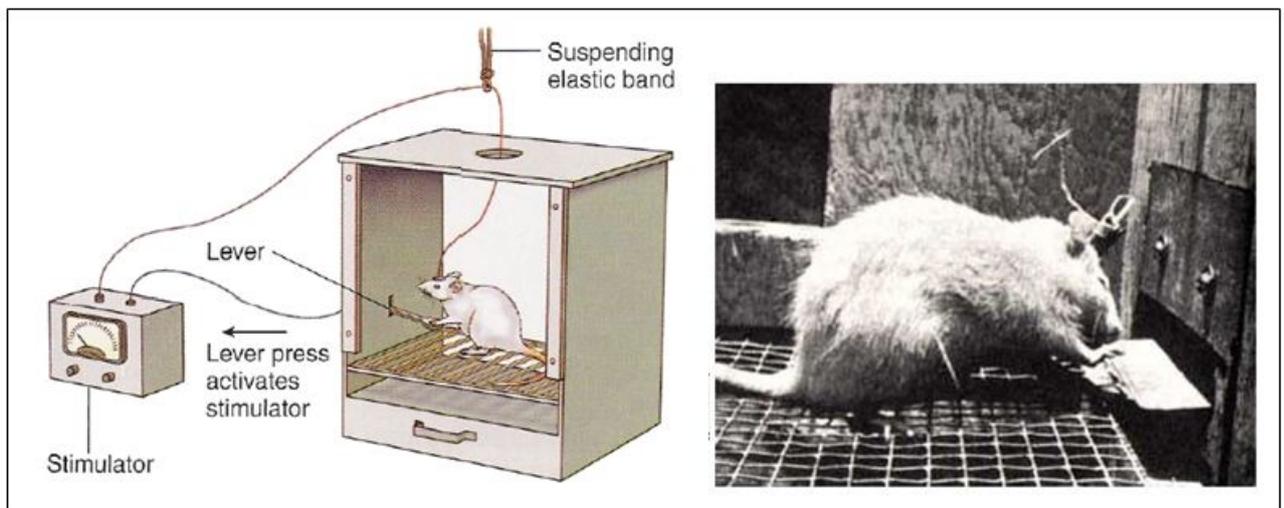


Figure 5 : Schéma et photographie de la méthode de l'expérience de Olds et Milner (Barbara, 2019)

Une fois que le rat a découvert comment s'administrer une « sensation » de plaisir, il s'auto-stimule sans arrêt, oubliant ses besoins fondamentaux (prise de nourriture par exemple, mais aussi soins aux petits pour les mères). C'est la première mise en évidence d'une zone du cerveau dédiée au plaisir chez le rat, qui ouvrira la voie à la description de l'effet opioïde et du rôle de la dopamine.

2. Première mise en évidence d'un effet placebo par l'animal seul

Une étude de Nolan et collègues parue dans le journal *Pain* en 2012 (Nolan *et al.*, 2012) tend à prouver qu'un effet placebo direct peut être mis en évidence. Pendant une période d'apprentissage, des injections d'antidouleurs et de décharges électriques sont réalisés simultanément chez des souris. Dans un second temps, les souris expriment moins de signaux de douleur lors d'une décharge électrique lorsqu'elles ont reçu une injection de sérum physiologique juste avant que lorsqu'elles n'ont rien reçu. Il s'agit donc bien ici d'effet placebo : les souris ont appris que les injections rendaient la décharge moins douloureuse ensuite. Elles ressentent moins de douleur après une injection de sérum physiologique, bien que celle-ci n'ait aucun effet.

3. Distinguer les acteurs impliqués : la dopamine et les opioïdes endogènes

Des études plus poussées ont été menées pour établir des modèles afin de différencier l'implication des opioïdes endogènes et de la dopamine, en utilisant des antagonistes pour chacun de ces systèmes.

Pour examiner leur rôle dans les deux phases de l'analgésie placebo, des rats ont été répartis en quatre groupes : Contrôle, Placebo, Placebo + Naloxone (antagoniste opioïde) et Placebo + Halopéridol (antagoniste dopaminergique). L'immunoréactivité a été analysée dans des zones cérébrales liées à la dopamine ou aux opioïdes, telles que l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le cortex cingulaire antérieur (ACC), et des tests comportementaux ont évalué le degré d'apprentissage et l'analgésie placebo.

Les tests comprenaient des sessions de mise en contact avec des sols mous ou rugueux, puis avec des plateaux chauds, associés à un faible niveau de douleur (low-pain-paired, LPP) ou à un niveau de douleur élevé (high-pain-paired, HPP) (figure 6).

La tyrosine hydroxylase (TH), enzyme qui catalyse la conversion de la L-tyrosine en L-DOPA (précurseur de la dopamine), a été examinée dans la VTA, et le c-Fos, indicateur de la réponse neuronale à la douleur, a été analysé dans l'ACC à l'aide de l'immunohistochimie.

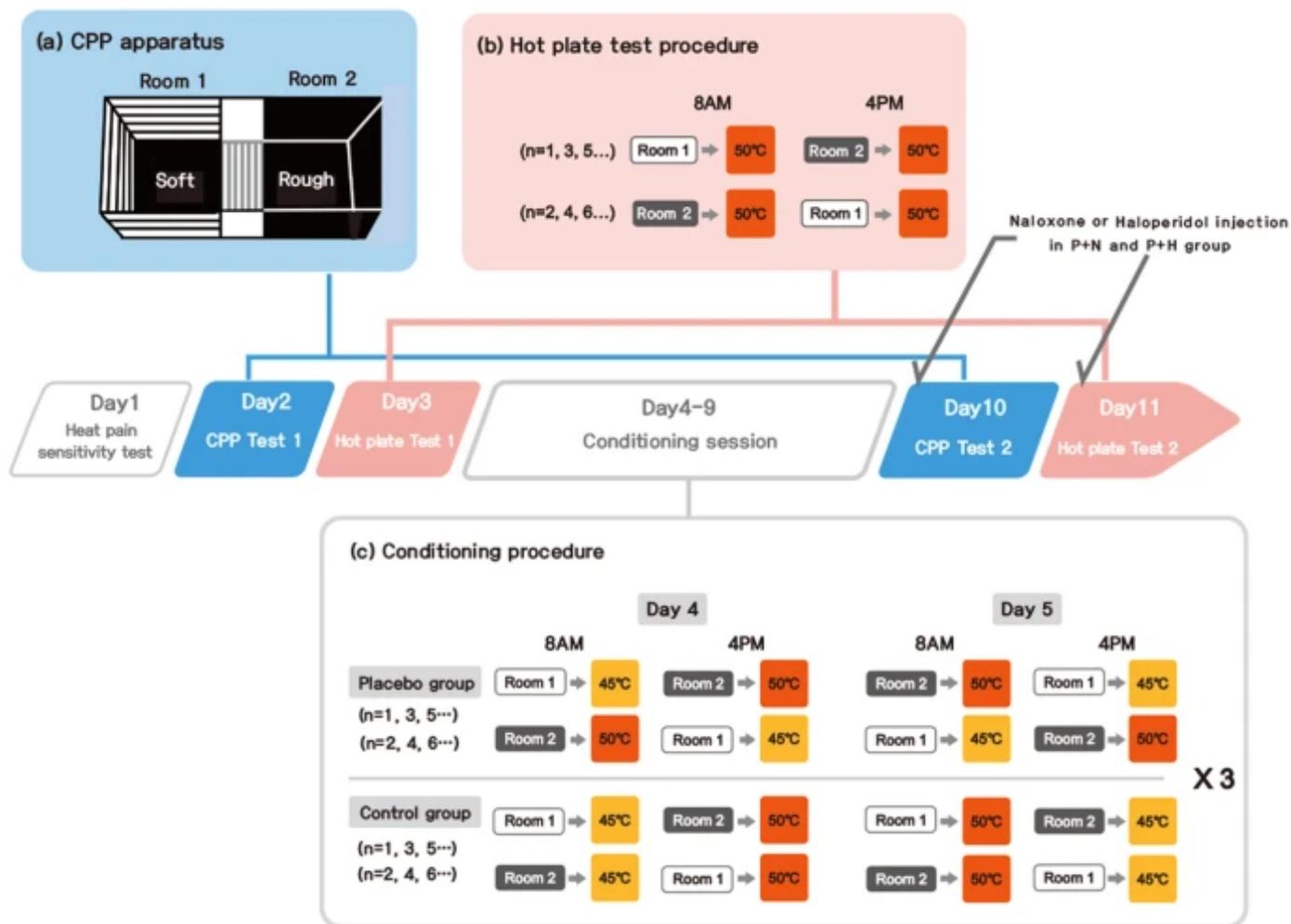


Figure 6 : Procédure expérimentale avec test de sensibilité à la douleur thermique (Jour 1), test de préférence de place conditionnée (CPP) 1 (Jour 2), test de plaque chaude (HPT) 1 (Jour 3), sessions de conditionnement (Jours 4 à 9), test CPP 2 (Jour 10), HPT 2 (Jour 11). (Lee et al., 2015)

Les résultats montrent une augmentation significative du seuil de présence de douleur après les phases d'apprentissage, indiquant une analgésie placebo. De plus, la préférence pour le signal LPP de plus basse douleur (donc l'apprentissage au fil des expériences) et l'expression accrue de TH dans la VTA des rats conditionnés au placebo ont été bloquées

par un antagoniste de la dopamine (Halopéridol), mais pas par un antagoniste des opioïdes (Naloxone). La réduction de la réponse à la douleur et l'expression de c-Fos dans l'ACC ont été bloquées à la fois par la naloxone et l'halopéridol.

Ces résultats suggèrent que le système dopaminergique joue un rôle dans l'apprentissage du signal et l'analgésie placebo, tandis que le système opioïde endogène est principalement impliqué dans la phase de réponse analgésique, sans intervenir dans l'apprentissage du signal (Lee *et al.*, 2015).

Il n'y a donc théoriquement pas de différence entre les voies neuronales impliquées chez l'Homme et l'animal. Il est même plus aisé de réaliser des études chez l'animal à ce sujet : le modèle de fonctionnement que nous pouvons décrire est bien plus clair que chez l'humain.

b. La nécessité d'un apprentissage pavlovien

Pour rappel, le modèle pavlovien explique comment, par nos expériences passées et notre apprentissage, on peut réagir de façon biaisée à un stimulus neutre. Dans chaque expérience citée précédemment, un **conditionnement** avait été réalisé. Il est effectivement nécessaire chez l'animal : Lee et collègues en 2015 prouvent que sans conditionnement préalable, aucun effet placebo n'était observé (Lee *et al.*, 2015).

Le problème se pose alors de savoir combien de temps l'apprentissage doit durer, et de combien de temps au maximum les deux évènements peuvent être espacés pour qu'il y ait une association faite par l'animal.

Le problème posé ici est celui de la **temporalité**. Les animaux sont capables de faire des liens entre deux éléments, mais pas au-delà d'une certaine durée. De plus, les capacités cognitives dépendent des espèces. La souris a pu faire le lien entre l'injection et l'absence de douleur au sein de cette expérience. Mais qu'en sera-t-il dans des situations du quotidien chez le chien, le chat, ou tout autre animal domestique ?

L'expérience de Nolan et collègues (2012) a fonctionné car l'effet était immédiat. Il est questionnable qu'un animal puisse faire le lien entre un comprimé donné quelques heures avant et le soulagement qui se produit sur le moment. Il n'existe pour l'instant pas d'étude mettant en évidence une limite claire de temps pour chaque espèce. Il est également probable que cela soit très individu-dépendant.

Un effet placebo direct serait donc envisageable dans certains cas, lorsque la temporalité est très rapprochée, pour certaines espèces. Nos connaissances sont encore limitées sur ce qu'on pourrait appeler l'intelligence animale et leur conscience. C'est pourquoi il faut être prudent sur cette question et en attente de ce que les prochaines avancées pourraient nous apprendre sur un potentiel effet placebo direct. Nous reviendrons en troisième partie sur quelques études pouvant nous mettre sur cette voie.

c. Le modèle des attentes

Pour rappel, le modèle des attentes explique que nos pensées et nos croyances déclenchent une réponse hormonale et immune pouvant influencer notre guérison. C'est le mécanisme décrit en médecine humaine que l'on peut le moins appliquer à l'animal : étant dénués de croyances propres ou d'espoir envers un traitement, leur regard est neutre.

Cependant, certaines expériences peuvent tendre à montrer une influence de l'environnement sur la prise d'un traitement. Dans l'expérience de Bryant en 2009 (Bryant *et al.*, 2009), un effet analgésique a été observé sur les souris voisines lorsque certaines sont sous opioïdes : une facilitation sociale peut être mise en évidence et rappeler cet effet de l'entourage sur nos pensées comme en humaine (voir l'expérience du LSD de Reed (Lemoine, s. d.))

d. Le même effet opioïde que chez l'Homme ?

Pour rappel, l'effet opioïde correspond aux endorphines qui sont libérées après l'administration d'un traitement. Comme évoqué dans la partie localisation et molécules impliquées, la libération d'opioïdes endogènes a été prouvée notamment chez le rat et la souris.

En revanche, un biais peut être noté : les soins vétérinaires invasifs sont souvent très stressants pour les animaux. Comme décrit précédemment, l'Homme est, lui, plus soulagé par les soins médicaux les plus invasifs. Une étude similaire en médecine vétérinaire pourrait nous permettre de mieux décrire cet effet opioïde qui suit l'administration du traitement.

3. Vers un modèle synthétisant le mécanisme de l'effet placebo chez l'animal

En confrontant nos connaissances actuelles en médecine humaine et en médecine vétérinaire, nous pouvons alors présenter un modèle du fonctionnement supposé de l'effet placebo en médecine vétérinaire.

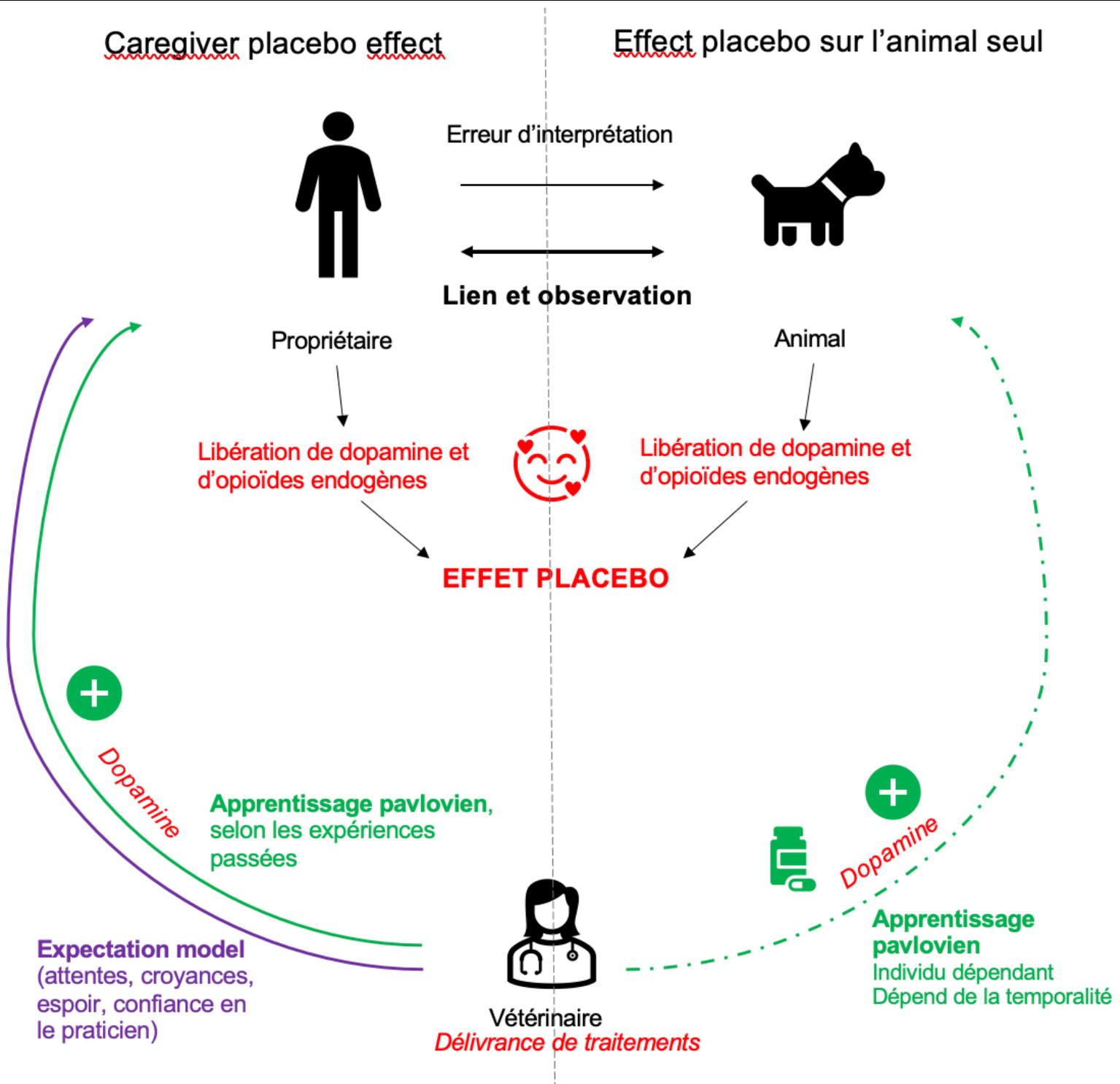


Figure 7 : Schéma du modèle des mécanismes connus à ce jour de l'effet placebo en médecine vétérinaire

Troisième partie : applications actuelles à la médecine vétérinaire du comportement

1. Introduction

L'effet placebo n'est pas limité à la médecine du comportement. Dans d'autres domaines de la médecine vétérinaire, cet effet est également observé. Par exemple, en orthopédie, des maladies chroniques comme l'arthrose montrent une réponse positive au placebo (Conzemius et Evans, 2012). En neurologie, il a été noté une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie chez des chiens par suite de la prise de placebos, selon l'appréciation des propriétaires (Muñana *et al.*, 2010).

La médecine du comportement est étudiée de plus près dans cette thèse car elle est l'un des domaines où l'amélioration de la situation dépend fortement de l'attitude du propriétaire et de ses attentes face à la consultation. Les progrès ou les régressions dans ce domaine sont souvent subtils et progressifs, ce qui les rend particulièrement sujets à interprétation.

En médecine humaine, un parallèle peut être fait avec la psychologie, où les taux de réponse au placebo sont les plus élevés. Par exemple, pour la dépression, l'efficacité des placebos est estimée à 30 à 40%, et pour la schizophrénie, à 14 à 38% (Corfmat *et al.*, 2012). Ces chiffres illustrent l'importance de l'effet placebo dans les domaines où les attentes et les perceptions jouent un rôle crucial.

En médecine vétérinaire, les traitements proposés pour les troubles comportementaux peuvent être variés. Pour des problèmes mineurs, de nombreux traitements relèvent des « médecines douces » ou « médecines parallèles ». Ces approches incluent des interventions qui, bien que souvent populaires parmi les propriétaires d'animaux, manquent souvent de preuves solides quant à leur efficacité pharmacologique.

2. Moyens thérapeutiques utilisés en médecine du comportement

A. Molécules utilisées

a. Les médicaments

En médecine vétérinaire du comportement, plusieurs classes de médicaments sont utilisées pour traiter divers troubles comportementaux chez les animaux. Voici une liste des principaux types de médicaments et de leurs utilisations spécifiques :

- Antidépresseurs :

○ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- **Fluoxétine (Prozac ND, Reconcile ND)** : Utilisée pour traiter l'anxiété de séparation, les comportements compulsifs, et l'agressivité.
- **Sertraline (Zoloft ND)** : Parfois utilisée pour les troubles anxieux et les comportements compulsifs.

○ Tricycliques (ATC)

- **Clomipramine (Clomicalm ND)** : Utilisée pour l'anxiété de séparation, les comportements compulsifs, et les phobies.

- Anxiolytiques :

○ Benzodiazépines (hors AMM, selon la cascade)

- **Diazépam (Valium ND)** : Utilisé pour les phobies, les troubles de panique, et parfois pour les comportements agressifs.
- **Alprazolam (Xanax ND)** : Utilisé pour les phobies et l'anxiété, notamment les phobies sonores comme la peur des orages ou des feux d'artifice.

- Azapirones (hors AMM, selon la cascade)

- **Buspirone (Buspar ND)** : Utilisé pour les troubles anxieux généraux et parfois pour les troubles de panique.

- **Sédatifs et tranquillisants :**

○ **Phénothiazines**

- **Acepromazine** : Utilisée principalement comme sédatif avant des procédures vétérinaires ou dans des situations stressantes (par exemple, visites chez le vétérinaire, voyages en voiture). À noter que ce médicament ne traite pas l'anxiété sous-jacente.

○ **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

- **Sélégiline (Selgian ND)** : Utilisée pour traiter les dysfonctions cognitives liées à l'âge chez les chiens.

○ **Anticonvulsivants**

- **Gabapentine (Neurontin ND)** (hors AMM, selon la cascade) : Utilisée à la fois pour la gestion de la douleur neuropathique et pour ses effets anxiolytiques.
- **Phénobarbital (Phénoleptil ND)** : Utilisé principalement pour le contrôle des crises, mais peut avoir des effets sédatifs et anxiolytiques.

○ **Alpha-2 Agonistes**

- **Clonidine (Catapressan ND)** : Utilisée pour traiter les comportements phobiques et anxieux.
- **Dexmédétomidine (Sileo ND)** : Utilisée pour l'anxiété liée au bruit chez les chiens.

b. Les suppléments et produits naturels

Vastement utilisés, les suppléments sont très variés et nous ne pourrions en citer une liste exhaustive.

- **Mélatonine** : Utilisée pour les troubles du sommeil et certains types de phobies.
- **L-théanine (Anxitane ND)** : Utilisée pour ses propriétés anxiolytiques.

- « **Phéromones apaisantes** » (**DAP pour chiens, FFP pour chats : Adaptil ND, Feliway ND**) : Utilisées pour réduire le stress et les comportements anxieux.
 - **CBD** : Utilisé pour ses propriétés anxiolytiques.
 - **Homéopathie, aromathérapie (Petscool ND par exemple), en gouttes ou en diffuseur.**
- **Prise en charge comportementale combinée** : Il est important de noter que le traitement médicamenteux doit être combiné avec une thérapie comportementale pour être efficace. Les médicaments peuvent aider à gérer les symptômes, mais la modification du comportement à long terme nécessite un entraînement et des interventions comportementales.

Nous avons choisi de diviser ces molécules en deux parties pour mettre en évidence l'effet placebo de manière distincte : les médicaments, ayant un effet pharmacologique prouvé que l'on nommera groupe A, utilisés notamment dans d'autres domaines comme l'anesthésie (dexmédétomidine, clomipramine, fluoxétine, acépromazine, sélégiline), et les suppléments, relevant plutôt des médecines alternatives, le groupe B, dont l'effet pharmacologique peut encore être discuté (DAP, FFP, L-théanine, CBD, homéopathie...).

B. Analyse du niveau de preuve du groupe A

a. Choix des molécules utilisées

Les produits choisis pour cette analyse sont caractérisés par la présence de preuve de leur efficacité chimique actuelle dans un grand nombre d'article, et leur utilisation dans d'autres usages (anesthésie par exemple).

b. But recherché

Le but de cette analyse d'articles est de montrer qu'au sein de ces études, il existe un effet placebo, sous la forme d'un **effet bénéfique observé dans les groupes contrôles**.

c. Méthodologie

Les études choisies sont des études visant à prouver l'efficacité des molécules du groupe A en médecine du comportement, notamment en situation d'anxiété. Nous excluons les études ne contenant pas de groupe placebo. Elles sont ensuite classées selon trois catégories : amélioration significative du comportement observée dans le groupe contrôle, stabilité comportementale du groupe contrôle, dégradation du comportement dans le groupe contrôle. Afin de pouvoir statuer d'une amélioration, seules sont choisies les études étudiant l'évolution d'un comportement sur la durée ou bien le comparant à un comportement antérieur (visite vétérinaire habituelle par exemple).

Nous discuterons de façon plus approfondie de certaines études.

d. Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant, en détaillant le nom de chaque article étudié (tableau 1).

Molécule	Etudes	Analyse
Dexmédétomidine	Gruen et al, 2020	Absence de groupe placebo
Dexmédétomidine	Korpivaraa et al, 2017	Amélioration dans les deux groupes
Dexmédétomidine	Korpivaraa et al, 2021	Comportement stable dans les deux groupes
Clomipramine	Gaultier et al, 2005	Absence de groupe placebo
Clomipramine	Seksel et al, 2008	Absence de groupe placebo
Clomipramine	Podberscek et al, 1999	Amélioration dans les deux groupes, associé à une thérapie comportementale
Clomipramine	White et al, 1999	Amélioration dans les deux groupes
Clomipramine	Frank et al, 2006	Pas d'amélioration dans le groupe placebo
Clomipramine	Crowell et al, 2003	Absence de groupe placebo
Clomipramine	King et al, 2000	Amélioration dans les deux groupes, avec thérapie comportementale, pour l'anxiété de séparation
Clomipramine	Moon-Fanelli, 1999	Absence de groupe placebo
Gabapentine	Haaften et al, 2017	Pas d'amélioration dans le groupe placebo
Gabapentine	Eagen et al, 2023	Amélioration dans les deux groupes
Gabapentine	Kruzka et al, 2021	Amélioration dans les deux groupes
Gabapentine	Bleuer-Elsner, 2021	Amélioration dans les deux groupes
Fluoxétine	Pineda et al, 2014	Absence de groupe placebo
Fluoxétine	Sherman et al, 2007	Amélioration dans les deux groupes
Fluoxétine	Irimajiri et al, 2009	Amélioration dans les deux groupes
Fluoxétine	Dodman et al, 1996	Amélioration dans les deux groupes des signes d'agression
Fluoxétine	Karagiannis et al, 2015	Absence de groupe placebo
Acépromazine	Costa et al, 2023	Absence de groupe placebo
Acépromazine	Bergeron et al, 2002	Aucun effet dans les deux groupes

Tableau 1 : Effet observé dans le groupe contrôle des études cherchant à prouver l'efficacité des molécules du groupe A

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant, les nombres étant comptés en nombre d'articles (tableau 2).

	Amélioration dans le groupe contrôle	Stable dans le groupe contrôle	Dégradation dans le groupe contrôle	Exclu par absence de groupe contrôle	Total
Dexmédétomidine	1	1	0	1	3
Clomipramine	3	1	0	4	8
Gabapentine	3	1	0	0	4
Fluoxétine	3	0	0	2	5
Acépromazine	0	1	0	1	2
Total	10	4	0	8	22

Tableau 2 : Effet observé dans le groupe contrôle des études cherchant à prouver l'efficacité des molécules du groupe A

Dans 45% (10/22) des études, une amélioration est également observée dans le groupe contrôle par rapport à une absence de traitement.

e. Discussion

L'étude qui nous intéresse en particulier traite de l'effet du gel de dexmédétomidine pour la peur des bruits chez le chien (Korpivaara *et al.*, 2017). Cette étude s'intéresse aux effets anxiolytiques du produit versus placebo pendant les feux d'artifice du Nouvel an, **comparé au comportement de l'année précédente** (sans aucun traitement). Cela nous permet de comparer l'administration d'un placebo *versus* absence de traitement, ce qui est peu fréquent dans les études.

Trente-sept pour cent des chiens ayant reçu le placebo ont un comportement bien amélioré ou très bien amélioré (contre 72% des chiens ayant reçu la dexmédétomidine). Cinquante-six pour cent des chiens ayant reçu le placebo ont eu un comportement modérément amélioré, contre 83% du groupe ayant reçu la dexmédétomidine.

Dans cette étude, le comportement du chien est observé par le propriétaire. On retrouve bien ici la preuve, dans ces 56% de chiens, du **placebo caregiver effect**.

Il est intéressant de voir que dans l'étude sur le gel oral de dexmédétomidine, utilisé pour la peur de bruits chez le chien, la dose nécessaire est de moins en moins importante au cours des administrations, même si celles-ci sont espacées dans le temps. Cette constatation peut nous amener à mettre en évidence un effet placebo directement de l'animal lui-même par conditionnement pavlovien (Gruen *et al.*, 2020).

Ces résultats nous montrent qu'il serait intéressant, au sein des études en médecine du comportement, d'inclure un groupe placebo et un groupe sans aucun traitement. Cela permettrait de décrire et chiffrer de manière plus précise l'effet placebo.

C. Analyse du niveau de preuve du groupe B

a. Choix des molécules utilisées

Les produits choisis pour cette analyse sont des suppléments et nutraceutiques, caractérisés par l'absence de preuve solide quant à leur efficacité chimique actuelle et sont largement utilisés dans les thérapies comportementales pour réduire l'anxiété des animaux.

b. But recherché

Le but de cette analyse d'articles est d'évaluer pour ces traitements, très utilisés, leur efficacité pharmacologique prouvée à l'heure actuelle. L'efficacité de ces produits, rapportée par les propriétaires, reposerait principalement sur leur effet placebo. Il s'agit également de mettre en lumière que l'effet placebo est donc **utilisé dans notre pratique vétérinaire courante**.

c. Méthodologie

L'analyse repose sur une grille d'évaluation dont les critères sont les suivants :

- Type d'études (randomisées ou non)
- Présence d'un groupe placebo
- Présence de biais de classement et de biais de confusion
- Résultats significatifs ou non

- Conclusion sur la population cible
- Observation par le propriétaire ou non
- Présence de conflits d'intérêt
- Présence d'une amélioration dans les deux groupes (placebo et groupe étudié)

Cette grille d'analyse est adaptée de celle de Desquilbet et Munne (Desquilbet L., Munne L., s. d.) (voir un extrait en annexe 1). Les articles sont ensuite classés en trois niveaux de preuve : bon, moyen ou mauvais.

a. Résultats

Les résultats de l'analyse sont les suivants (tableau 3).

	Facial Feline Pheromon (FFP)							
Nom de l'étude	Van Vertloo, Carnevale et al, 2021	Chadwin, Bain, 2017	Conti, Champion, Guberman, 2016	Mills and Mills, 2001	Doonan, Colleen, 2018	Kronen, Ludders et al, 2006	Ogata, Takeuchi, 2001	Frank, Erb, 1999
Thème	FFP et PA en salle d'attente	FFP et score de stress en refuge	FFP et scores de stress	FFP et post opératoire stérilisation	FFP et stress en consultation	FFP, ACP et pose de cathéter	FFP et marquage urinaire	Feliway et marquage urinaire
Définition de la population cible	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Peu défini
Randomisation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Groupe placebo	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Biais de classement	Elevé	Bas	Bas	Elevé	Moyen	Moyen	Elevé	Elevé
Biais de confusion	Moyen	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas
Association significative	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Conclusion sur la population cible	Inappropriée	Inappropriée	Inappropriée	Adaptée	Inappropriée	Inappropriée	Adaptée	Adaptée
Conflit d'intérêt	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Observation par le propriétaire	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Amélioration dans les 2 groupes	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	/	/
Niveau de preuve	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas

	Facial Feline Pheromon (FFP)						
Nom de l'étude	Prior and Mills, 2020	DePorter, Bledsoe, Beck, Ollivier, 2019	Pereira, Fragoso, Beck, Lavigne, Varejão, da Graça Pereira, 2016	Pereira, Salgirli Demirbas, Meppiel, et al, 2023	Gunn-Moore DA, Cameron, 2004	Griffith, Steigerwald, Buffington, 2000	Shu H, Gu, 2022
Thème	Feliway Friends vs Adaptil	Feliway friends au domicile	FFP chez le vétérinaire	FFP et griffage au domicile	FFP et cystite idiopathique de stress	FFP et comportement en hospitalisation	FFP et trajet en voiture
Définition de la population cible	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Peu défini	Peu défini	Bien défini
Randomisation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Groupe placebo	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Biais de classement	Élevé	Bas	Bas	Élevé	Bas	Bas	Moyen
Biais de confusion	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen	Bas	Bas	Bas
Association significative	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Conclusion sur la population cible	Adaptée	Inapproprié	Adaptée	Inappropriée	Inappropriée	Inappropriée	Adaptée
Conflit d'intérêt	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Observation par le propriétaire	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Amélioration dans les 2 groupes	/	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Niveau de preuve	Bas	Moyen	Élevé	Bas	Bas	Bas	Élevé

	Adaptil						
Nom de l'étude	Mills and Sheppard, 2003	Tob Brander, 2005	Gandia and Mills, 2010	Levine and Mills, 2010	Taylor and Mills, 2007	Denenberg and Landsberg, 2008	Mills, Ramos et al, 2006
Thème	Adaptil et orages	Adaptil dans les refuges	Adaptil dans les transports	Adaptil et freux d'artifice	Adaptil et récente adoption	Adaptil et training de chiots	Adaptil et anxiété chez le vétérinaire
Définition de la population cible	Peu défini	Bien défini	Peu défini	Peu défini	Bien défini	Bien défini	Peu défini
Randomisation	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui
Groupe placebo	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Biais de classement	Elevé	Bas	Elevé	Elevé	Bas	Moyen	Moyen
Biais de confusion	Bas	Moyen	Moyen	Moyen	Elevé	Moyen	Moyen
Association significative	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Conclusion sur la population cible	Adaptée	Adaptée	Adaptée	Adaptée	Adaptée	Adaptée	Adaptée
Conflit d'intérêt	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Observation par le propriétaire	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non
Amélioration dans les 2 groupes	/	Non	/	/	Oui	Oui	Non
Niveau de preuve	Bas	Élevé	Bas	Bas	Moyen	Moyen	Bas

	Alpha-casozépine				CBD		Homéopathie		L-Théanine	Hydrolysat de poisson	Multimodale
Nom de l'étude	Makawey, Ibey et al, 2020	Landsberg, Milgram et al, 2017	Miyaji, Kato et al, 2015	Beata, Beaumont-Graff, 2007	Morris et al, 2020	Hunt et al, 2023	Deporter et al, 2012	Cracknells et Mills,	Pike et al, 2015	Landsberg et al, 2015	Pennington et al, 2023
Thème	Alpha-casozépine et stress chez le vétérinaire	Alpha-casozépine dans le RC calm	Alpha-casozépine et tryptophane dans la nourriture	Comparaison alpha-casozépine et séléginine	CBD et peur des orages	CBD et tests de stress (isolement, voiture)	Peur des orages	Peur des orages	Peur des orages	Peur des orages	Post-opératoire hémilaminectomie et Adaptil/alpha casozépine avec mesures environnementales
Définition de la population cible	Peu défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Peu défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini	Bien défini
Randomisation	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Groupe placebo	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Biais de classement	Elevé	Elevé	Bas	Bas	Bas	Moyen	Bas	Bas	Moyen	Bas	Bas
Biais de confusion	Bas	Bas	Bas	Bas	Moyen	Elevé	Elevé	Moyen	Moyen	Bas	Moyen
Association significative	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non pour le stress, oui pour la prise alimentaire
Conclusion sur la population cible	Inappropriée	Inappropriée	Inappropriée	Inappropriée	Adaptée	Inappropriée	Inappropriée	Adaptée	Adaptée	Adaptée	Adaptée
Conflit d'intérêt	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Observation par le propriétaire	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non
Amélioration dans les 2 groupes	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	/	Oui	Non
Niveau de preuve	Bas	Bas	Moyen	Bas	Bas	Moyen	Moyen	Bas	Bas	Bas	Moyen

Tableau 3 : Grille d'analyse de niveau de preuve des études sur les molécules du groupe B

Les résultats cumulés de toutes les études sont résumés dans le tableau 4, les données étant en nombre d'études :

Produits évalués	Bon	Moyen	Mauvais	Total
DAP	1	2	4	7
FFP	2	1	12	15
Alpha-casozépine	0	2	2	4
L-théanine	0	0	1	1
CBD	0	0	1	1
Homéopathie	0	1	1	2
Hydrolysat de poisson	1	0	0	1
Multimodale (DAP, homéopathie et mesures environnementales)	0	1	0	1
Total	2	8	23	33

Tableau 4 : Analyse du niveau de preuve d'articles visant à prouver l'efficacité des molécules du groupe B

- Selon nos analyses, seulement 6% (2/33) des études montrent un niveau de preuve jugé « bon ».
- 24% (8/33) des études montrent un niveau de preuve jugé « moyen ».
- 70% (23/33) des études montrent un faible niveau de preuve.

Nous avons également pu collecter d'autres informations à l'aide de l'analyse des articles (tableau 5).

Produit évalué	Présence d'un conflit d'intérêt	Amélioration dans les 2 groupes	Observation par le propriétaire	Total
DAP	6	2	3	7
FFP	7	5	7	15
Alpha-casozépine	3	0	2	4
L-théanine	1	1	1	1
CBD	1	0	0	1
Homéopathie	2	1	0	2
Hydrolysat de poisson	0	1	1	1
Multimodale (DAP, homéopathie et mesures environnementales)	0	0	0	1
Total	20	10	14	33

Tableau 5 : Observations connexes des articles visant à prouver l'efficacité des molécules du groupe B

- 60% (20/33) des études analysées mentionnent un conflit d'intérêt.
- 40% (10/25) mentionnent une amélioration dans le groupe placebo, s'il est présent.
- 8 études (8/33) n'incluent pas de groupe placebo.
- Dans 42% des études (14/33), l'observation était réalisée par le propriétaire de l'animal.

b. Discussion

Dans les articles étudiés, peu ou pas d'efficacité réelle de ces traitements alternatifs a été démontrée.

Cependant, les niveaux de preuve jugés moyen ou mauvais ne sont pas à négliger : bien qu'ils ne nous permettent pas de statuer sur l'efficacité du traitement, ils permettent de souligner une tendance et d'ouvrir la voie pour de nouvelles études à l'avenir.

Il est préoccupant de constater que 60% des études (20/33) mentionnent un conflit d'intérêt. Les conflits d'intérêt peuvent influencer les résultats de la recherche, compromettant ainsi l'intégrité scientifique des études. Ces conflits peuvent surgir lorsque les chercheurs ont des liens financiers ou personnels avec des entreprises qui financent les recherches. Pour garantir l'objectivité des études, il est crucial de promouvoir la transparence dans la divulgation des conflits d'intérêt et de favoriser des études indépendantes.

L'amélioration observée dans le groupe placebo dans 40% des études (10/25) souligne l'importance de l'effet placebo en médecine vétérinaire. Ces résultats corroborent ceux de la partie précédente avec les molécules du groupe A. Reconnaître cette amélioration est essentiel pour interpréter les résultats des études et pour concevoir des essais cliniques qui contrôlent adéquatement cet effet, afin de différencier les bénéfices réels d'un traitement de ceux dus au placebo.

L'absence de groupes placebo dans huit des études analysées représente une limitation méthodologique majeure. Sans groupe placebo, il devient difficile de distinguer les effets spécifiques du traitement des effets psychologiques ou environnementaux. L'inclusion systématique de groupes placebo dans les essais cliniques est indispensable pour une évaluation rigoureuse de l'efficacité des interventions thérapeutiques.

Dans 42% des études (14/33), l'évaluation des résultats est réalisée par les propriétaires des animaux. Bien que les propriétaires puissent fournir des informations précieuses sur le comportement de leurs animaux, leur implication peut introduire des biais subjectifs. Les attentes et les espoirs des propriétaires peuvent influencer leur perception des résultats.

Pour atténuer ces biais, il est recommandé de réaliser des études en aveugle, d'inclure des évaluations par des observateurs indépendants ou d'utiliser des mesures objectives lorsque cela est possible.

Ces résultats révèlent que, malgré l'utilisation répandue de ces produits par les propriétaires et leur satisfaction perçue, très peu de preuves scientifiques soutiennent leur réelle efficacité pharmacologique. Cette analyse met en lumière que l'usage fréquent de ces produits dans notre pratique quotidienne semble reposer majoritairement sur l'effet placebo plutôt que sur leurs propriétés chimiques intrinsèques.

3. Assumer l'usage de l'effet placebo

En médecine vétérinaire comme en médecine humaine, l'usage au quotidien de l'effet placebo soulève des questions éthiques.

Il convient de revenir sur la **notion de consentement éclairé** du propriétaire. Le vétérinaire a l'obligation d'obtenir ce consentement éclairé lors d'une prise en charge. Selon le code de déontologie vétérinaire, R 242-48 alinéa II : « *Il formule ses conseils et ses recommandations, compte tenu de leurs conséquences, avec toute la clarté nécessaire et donne toutes les explications utiles sur le diagnostic, sur la prophylaxie ou la thérapeutique instituée et sur la prescription établie, afin de recueillir le consentement éclairé de ses clients* ».

Il est donc essentiel que les vétérinaires informent les propriétaires sur la nature du traitement placebo et obtiennent leur consentement. Cela garantit la transparence et respecte les droits des propriétaires de faire des choix informés pour leurs animaux. Cependant, une fois l'absence d'activité pharmacologique du traitement placebo révélée, il peut perdre en partie son effet : comme nous l'avons vu précédemment, l'effet placebo ressenti se base en partie sur les espoirs fondés dans le traitement.

L'administration d'un placebo sans en informer le propriétaire peut être perçue comme une forme de « tromperie ». La communication autour de la vente de ces produits est délicate. Laisser croire qu'il s'agit d'un médicament actif pose des problèmes de confiance entre le vétérinaire et le propriétaire, mais le certifier comme inefficace diminue l'effet placebo recherché. Un juste milieu doit être trouvé, sans que cette pratique puisse nuire à la crédibilité de la profession vétérinaire à long terme.

Le plus opportun serait de l'utiliser comme un **outil complémentaire** : l'effet placebo peut être utilisé de manière éthique comme complément à un traitement actif. Par exemple, dans le traitement des troubles comportementaux chez les chats, un vétérinaire peut utiliser un placebo pour renforcer les effets d'un programme de modification du comportement. Les

propriétaires sont informés que le placebo est utilisé en parallèle pour maximiser l'attention et l'engagement envers le traitement.

Conclusion

L'exploration de l'effet placebo au cours de cette thèse a révélé la complexité et la profondeur de ce phénomène, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Le placebo, souvent perçu comme un simple artefact des essais cliniques, s'avère être un puissant indicateur des interactions entre le corps et nos pensées, ainsi qu'entre le praticien et le patient.

Dans le cadre de la médecine vétérinaire, l'effet placebo présente des particularités intéressantes. Les mécanismes neuronaux impliqués semblent être similaires aux récentes découvertes en médecine humaine, où est retrouvé l'implication de la dopamine et des opioïdes endogènes. L'effet placebo sur l'animal seul est étroitement lié à l'apprentissage pavlovien et au système de la récompense impliquant la dopamine ; et dépend des capacités cognitives de chaque espèce et chaque individu.

Les animaux, en tant que patients non-verbaux, dirigent notre attention vers les effets indirects via l'attitude des propriétaires et des vétérinaires. L'effet observé est comparable à celui montré en médecine humaine chez les enfants en bas âge, nommé « *placebo caregiver effect* ». Les études ont montré que les croyances et les comportements des propriétaires peuvent effectivement influencer la perception de l'efficacité des traitements administrés à leurs animaux, soulignant l'importance de la relation entre l'homme et l'animal dans le contexte thérapeutique.

La compréhension de l'effet placebo en médecine vétérinaire ouvre de nouvelles perspectives sur l'éthique de la pratique vétérinaire. Il devient crucial d'associer l'utilisation de traitements conventionnels et alternatifs avec une conscience aiguë des implications de chaque approche. Cela pose la question de la transparence et de l'honnêteté dans la communication avec les propriétaires d'animaux, et appelle à un équilibre entre espoir thérapeutique et rigueur scientifique.

Enfin, cette thèse met en lumière le besoin de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'effet placebo en médecine vétérinaire. Des domaines autre que la médecine du comportement sont aussi concernés et n'ont pas été abordés ici. Quelques articles réussissent à prouver la présence d'un « *caregiver placebo*

effect », notamment les boiteries liées à l'arthrose chez le chien (Conzemius et Evans, 2012), jugés par des observateurs et par un logiciel, montrant une grande différence entre la perception des observateurs et la boiterie réelle. Le développement de l'intelligence artificielle nous permet de développer des outils d'observation plus objectifs que l'œil d'un vétérinaire ou d'un propriétaire.

Des études rigoureuses et bien conçues sont nécessaires pour démystifier ce phénomène et intégrer ses bénéfices potentiels de manière éthique et efficace dans la pratique clinique : des études *versus* placebo *versus* absence de traitement pourraient nous apporter beaucoup d'informations.

Liste des références bibliographiques

- AMAT, M., CAMPS, T., MANTECA, X. (2016) Stress in owned cats: behavioural changes and welfare implications. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 8, p. 577-586. [https://doi.org/10.1177/1098612X15590867]
- AULAS, J.-J. (2009) Introduction à l'effet placebo en médecine, *In book e-Book, Placebo et effet placebo en médecine*, Paris, p. 32-56.
- BARBARA, J.-G. (2019) Olds et Milner: La découverte des circuits du plaisir. *Cerveau & Psycho* vol. N° 108, n° 3, p. 24-28. [https://doi.org/10.3917/cerpsy.108.0024]
- BEATA, C., BEAUMONT-GRAFF, E., DIAZ, C., *et al.* (2007) Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 2, n° 5, p. 175-183. [https://doi.org/10.1016/j.jveb.2007.08.001]
- BENEDETTI, F., AMANZIO, M., MAGGI, G. (1995) Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *The Lancet* vol. 346, n° 8984, p. 1231. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92938-X]
- BENEDETTI, F., SHAIBANI, A., ARDUINO, C., *et al.* (2022) Open-label nondeceptive placebo analgesia is blocked by the opioid antagonist naloxone. *PAIN* p. 10.1097/j.pain.0000000000002791. [https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002791]
- BRYANT, C.D., ROBERTS, K.W., CULBERTSON, C.S., *et al.* (2009) Pavlovian conditioning of multiple opioid-like responses in mice. *Drug and alcohol dependence* vol. 103, n° 1-2, p. 74-83. [https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.03.016]
- CHADWIN, R.M., BAIN, M.J., KASS, P.H. (2017) Effect of a synthetic feline facial pheromone product on stress scores and incidence of upper respiratory tract infection in shelter cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 251, n° 4, p. 413-420. [https://doi.org/10.2460/javma.251.4.413]
- COHEN, A.E., BENNETT, S.L. (2015) Oral transmucosal administration of dexmedetomidine for sedation in 4 dogs. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* vol. 56, n° 11, p. 1144-1148.
- CONTI, L.M., CHAMPION, T., GUBERMAN, Ú.C., *et al.* (2017) Evaluation of environment and a feline facial pheromone analogue on physiologic and behavioral measures in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 19, n° 2, p. 165-170. [https://doi.org/10.1177/1098612X15621107]
- CONZEMIUS, M.G., EVANS, R.B. (2012) Caregiver placebo effect for dogs with lameness from osteoarthritis, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 241, p.10 [https://doi.org/10.2460/javma.241.10.1314]
- CORFMAT, J., JANUEL, D., BRAHA, S., *et al.* (2012) L'effet placebo : généralités et spécificités en psychiatrie (dépression et schizophrénie). *L'Encéphale* vol. 38, n° 1, p. 50-57. [https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.01.010]
- CRACKNELL, N.R., MILLS, D.S. (2011) An evaluation of owner expectation on apparent treatment effect in a blinded comparison of 2 homeopathic remedies for firework noise sensitivity in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 6, n° 1, p. 21-30. [https://doi.org/10.1016/j.jveb.2010.07.004]
- CRACKNELL, N.R., MILLS, D.S. (2008) A double-blind placebo-controlled study into the efficacy of a homeopathic remedy for fear of firework noises in the dog (*Canis familiaris*). *The Veterinary Journal* vol. 177, n° 1, p. 80-88. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.007]
- CZERNIAK, E., OBERLANDER, T.F., WEIMER, K., *et al.* (2020) « Placebo by Proxy » and « Nocebo by Proxy » in Children: A Review of Parents' Role in Treatment Outcomes.

Frontiers in Psychiatry vol. 11, p. 169. [<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00169>]

DENENBERG, S., LANDSBERG, G.M. (2008) Effects of dog-appeasing pheromones on anxiety and fear in puppies during training and on long-term socialization. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 233, n° 12, p. 1874-1882. [<https://doi.org/10.2460/javma.233.12.1874>]

DEPORTER, T.L., BLEDSOE, D.L., BECK, A., *et al.* (2019) Evaluation of the efficacy of an appeasing pheromone diffuser product vs placebo for management of feline aggression in multi-cat households: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 21, n° 4, p. 293-305. [<https://doi.org/10.1177/1098612X18774437>]

DEPORTER, T.L., LANDSBERG, G.M., ARAUJO, J.A., *et al.* (2012) HarmonEase Chewable Tablets reduces noise-induced fear and anxiety in a laboratory canine thunderstorm simulation: A blinded and placebo-controlled study. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 7, n° 4, p. 225-232. [<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2011.05.024>]

DESQUILBET L., MUNNE L. (2022) Grid for critical appraisal of papers v7.2.xlsx. 2022, In EVE, [<https://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353§ion=9>] (consulté le 03/01/2023)

DOONAN, C. (2018) The effects of Feliway on the stress of cats during veterinary examination, Thèse de médecine vétérinaire, *Western Michigan University, Honors Theses*.

ELSTON, D.M. (2021) The Hawthorne effect. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *In press*. [<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.085>]

FRANK, D., BEAUCHAMP, G., PALESTRINI, C. (2010) Systematic review of the use of pheromones for treatment of undesirable behavior in cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 236, n° 12, p. 1308-1316. [<https://doi.org/10.2460/javma.236.12.1308>]

FRANK, D.F., ERB, H.N., HOUP, K.A. (1999) Urine spraying in cats: presence of concurrent disease and effects of a pheromone treatment. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 61, n° 3, p. 263-272. [[https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(98\)00195-6](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(98)00195-6)]

GANDIA ESTELLÉS, M., MILLS, D.S. (2006) Signs of travel-related problems in dogs and their response to treatment with dog appeasing pheromone. *Veterinary Record* vol. 159, n° 5, p. 143-148. [<https://doi.org/10.1136/vr.159.5.143>]

GOBBO, E., ZUPAN, M. (2020) Dogs' Sociability, Owners' Neuroticism and Attachment Style to Pets as Predictors of Dog Aggression. *Animals* vol. 10, n° 2, p. 315. [<https://doi.org/10.3390/ani10020315>]

GRIFFITH, C.A., STEIGERWALD, E.S., BUFFINGTON, C.A.T. (2000) Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 217, n° 8, p. 1154-1156. [<https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1154>]

GRUEN, M., CASE, B.C., ROBERTSON, J.B., *et al.* (2020a) Evaluation of repeated dosing of a dexmedetomidine oromucosal gel for treatment of noise aversion in dogs over a series of noise events. *The Veterinary Record* vol. 187, n° 12, p. 489. [<https://doi.org/10.1136/vr.106046>]

GRUEN, M., CASE, B.C., ROBERTSON, J.B., *et al.* (2020b) Evaluation of repeated dosing of a dexmedetomidine oromucosal gel for treatment of noise aversion in dogs over a series of noise events. *Veterinary Record* vol. 187, n° 12, p. 489-489. [<https://doi.org/10.1136/vr.106046>]

GRUEN, M.E., CASE, B.C., FOSTER, M.L., *et al.* (2015) The use of an open-field model to assess sound-induced fear and anxiety-associated behaviors in Labrador retrievers. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 10, n° 4, p. 338-345. [<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2015.03.007>]

GUNN-MOORE, D.A., CAMERON, M.E. (2004) A pilot study using synthetic feline facial

pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 6, n° 3, p. 133-138. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.01.006>]

HUNT, A.B.G., FLINT, H.E., LOGAN, D.W., *et al.* (2023) A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 10, p. 1112604. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>]

KLINTIP, W., JARUDECHA, T., RATTANATUMHI, K., *et al.* (2022) First study on stress evaluation and reduction in hospitalized cats after neutering surgery. *Veterinary World* vol. 15, n° 9, p. 2111-2118. [<https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.2111-2118>]

KORPIVAARA, M., HUHTINEN, M., ASPEGRÉN, J., *et al.* (2021) Dexmedetomidine oromucosal gel reduces fear and anxiety in dogs during veterinary visits: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical pilot study. *The Veterinary Record* vol. 189, n° 12, p. e832. [<https://doi.org/10.1002/vetr.832>]

KORPIVAARA, M., LAAPAS, K., HUHTINEN, M., *et al.* (2017) Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs—a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Record* vol. 180, n° 14, p. 356-356. [<https://doi.org/10.1136/vr.104045>]

KRADIN, R. (2004) The placebo response complex. *Journal of Analytical Psychology* vol. 49, n° 5, p. 617-634. [<https://doi.org/10.1111/j.0021-8774.2004.00492.x>]

KRONEN, P.W., LUDDERS, J.W., ERB, H.N., *et al.* (2006) A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous catheterization. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 33, n° 4, p. 258-265. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00265.x>]

LANDSBERG, G., MILGRAM, B., MOUGEOT, I., *et al.* (2017) Therapeutic effects of an alpha-casozepine and L-tryptophan supplemented diet on fear and anxiety in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 19, n° 6, p. 594-602. [<https://doi.org/10.1177/1098612X16669399>]

LANDSBERG, G.M., MOUGEOT, I., KELLY, S., *et al.* (2015) Assessment of noise-induced fear and anxiety in dogs: Modification by a novel fish hydrolysate supplemented diet. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 10, n° 5, p. 391-398. [<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2015.05.007>]

LEE, I.-S., LEE, B., PARK, H.-J., *et al.* (2015) A new animal model of placebo analgesia: involvement of the dopaminergic system in reward learning. *Scientific Reports* vol. 5, n° 1, p. 17140. [<https://doi.org/10.1038/srep17140>]

LEMOINE, P. (1996) Histoire de l'effet placebo, *In Le mystère du placebo*, Lyon, p. 11-24.

LIODDEN, I., SANDVIK, L., NORHEIM, A.J. (2015) Placebo by Proxy--the Influence of Parental Anxiety and Expectancy on Postoperative Morbidities in Children. *Forschende Komplementarmedizin (2006)* vol. 22, n° 6, p. 381-387. [<https://doi.org/10.1159/000442565>]

LIPMAN, J.J., MILLER, B.E., MAYS, K.S., *et al.* (1990) Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology* vol. 102, n° 1, p. 112-116. [<https://doi.org/10.1007/BF02245754>]

MAKAWAY, A., IBEN, C., PALME, R. (2020) Cats at the Vet: The Effect of Alpha-s1 Casozepin. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* vol. 10, n° 11, p. 2047. [<https://doi.org/10.3390/ani10112047>]

MILLS, D.S., MILLS, C.B. (2001) Evaluation of a novel method for delivering a synthetic analogue of feline facial pheromone to control urine spraying by cats. *Veterinary Record* vol. 149, n° 7, p. 197-199. [<https://doi.org/10.1136/vr.149.7.197>]

MILLS, D.S., RAMOS, D., ESTELLES, M.G., *et al.* (2006) A triple blind placebo-controlled

investigation into the assessment of the effect of Dog Appeasing Pheromone (DAP) on anxiety related behaviour of problem dogs in the veterinary clinic. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 98, n° 1-2, p. 114-126.
[\[https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.08.012\]](https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.08.012)

MILLS, D.S., REDGATE, S.E., LANDSBERG, G.M. (2011) A Meta-Analysis of Studies of Treatments for Feline Urine Spraying. *PLoS ONE* vol. 6, n° 4, p. e18448.
[\[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018448\]](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018448)

MIYAJI, K., KATO, M., OHTANI, N., *et al.* (2015) Experimental Verification of the Effects on Normal Domestic Cats by Feeding Prescription Diet for Decreasing Stress. *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 18, n° 4, p. 355-362.
[\[https://doi.org/10.1080/10888705.2015.1005301\]](https://doi.org/10.1080/10888705.2015.1005301)

MORRAL, A., URRUTIA, G., BONFILL, X. (2017) Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica. *Medicina Clínica* vol. 149, n° 1, p. 26-31.
[\[https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.034\]](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.034)

MORRIS, E.M., KITTS-MORGAN, S.E., SPANGLER, D.M., *et al.* (2020) The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 7, p. 569565.
[\[https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569565\]](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569565)

MUÑANA, K. r., ZHANG, D., PATTERSON, E. e. (2010) Placebo Effect in Canine Epilepsy Trials. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 1, p. 166-170.
[\[https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0407.x\]](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0407.x)

NAARDEN, B., CORBEE, R.J. (2019) The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis. *Veterinary Medicine and Science* vol. 6, n° 1, p. 32-38. [\[https://doi.org/10.1002/vms3.197\]](https://doi.org/10.1002/vms3.197)

NOLAN, T.A., PRICE, D.D., CAUDLE, R., *et al.* (2012) Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats. *Pain* vol. 153, n° 10, p. 2009-2016.
[\[https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.026\]](https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.026)

NOTARI, L., GALLICCHIO, B. (2008) Owners' perceptions of behavior problems and behavior therapists in Italy: A preliminary study. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 3, n° 2, p. 52-58. [\[https://doi.org/10.1016/j.jveb.2007.08.005\]](https://doi.org/10.1016/j.jveb.2007.08.005)

OGATA, N., TAKEUCHI, Y. (2001) Clinical trial of a feline pheromone analogue for feline urine marking. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 63, n° 2, p. 157-161.
[\[https://doi.org/10.1292/jvms.63.157\]](https://doi.org/10.1292/jvms.63.157)

OLDS, J., MILNER, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* vol. 47, n° 6, p. 419-427. [\[https://doi.org/10.1037/h0058775\]](https://doi.org/10.1037/h0058775)

PENNINGTON, E., SPRINGER, C., ALBRIGHT, J., *et al.* (2023) Evaluation of different methods of environmental enrichment to control anxiety in dogs undergoing hemilaminectomy after acute intervertebral disc extrusion: a randomized double-blinded study. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 10, p. 1124982.
[\[https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1124982\]](https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1124982)

PEREIRA, J.S., FRAGOSO, S., BECK, A., *et al.* (2016) Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 12, p. 959-964.
[\[https://doi.org/10.1177/1098612X15599420\]](https://doi.org/10.1177/1098612X15599420)

PEREIRA, J.S., SALGIRLI DEMIRBAS, Y., MEPPIEL, L., *et al.* (2023) Efficacy of the Feliway® Classic Diffuser in reducing undesirable scratching in cats: A randomised, triple-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* vol. 18, n° 10, p. e0292188.
[\[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292188\]](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292188)

PETROVIC, P., KALSO, E., PETERSSON, K.M., *et al.* (2002) Placebo and Opioid

Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* vol. 295, n° 5560, p. 1737-1740. [https://doi.org/10.1126/science.1067176]

PIKE, A.L., HORWITZ, D.F., LOBPRISE, H. (2015) An open-label prospective study of the use of l-theanine (Anxitane) in storm-sensitive client-owned dogs. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 10, n° 4, p. 324-331. [https://doi.org/10.1016/j.jveb.2015.04.001]

POŽGAIN, I., POŽGAIN, Z., DEGME, D. (2014) PLACEBO AND NOCEBO EFFECT: A MINI-REVIEW. *Psychiatria Danubina* vol. 26, n° 2.

RIEMER, S. (2023) Therapy and Prevention of Noise Fears in Dogs—A Review of the Current Evidence for Practitioners. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* vol. 13, n° 23, p. 3664. [https://doi.org/10.3390/ani13233664]

RIEMER, S. (2020) Effectiveness of treatments for firework fears in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 37, p. 61-70. [https://doi.org/10.1016/j.jveb.2020.04.005]

SCOTT, D.J., STOHLER, C.S., EGNATUK, C.M., *et al.* (2008) Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Archives of General Psychiatry* vol. 65, n° 2, p. 220-231. [https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34]

SHEPPARD, G., MILLS, D.S. (2003) Evaluation of dog-appeasing pheromone as a potential treatment for dogs fearful of fireworks. *Veterinary Record* vol. 152, n° 14, p. 432-436. [https://doi.org/10.1136/vr.152.14.432]

SHU, H., GU, X. (2022) Effect of a synthetic feline facial pheromone product on stress during transport in domestic cats: a randomised controlled pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 24, n° 8, p. 691-699. [https://doi.org/10.1177/1098612X211041305]

SINN, L. (2018) Advances in Behavioral Psychopharmacology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 48, n° 3, p. 457-471. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.12.011]

TAYLOR, K., MILLS, D.S. (2007) A placebo-controlled study to investigate the effect of Dog Appeasing Pheromone and other environmental and management factors on the reports of disturbance and house soiling during the night in recently adopted puppies (*Canis familiaris*). *Applied Animal Behaviour Science* vol. 105, n° 4, p. 358-368. [https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.11.003]

TOD, E., BRANDER, D., WARAN, N. (2005) Efficacy of dog appeasing pheromone in reducing stress and fear related behaviour in shelter dogs. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 93, n° 3-4, p. 295-308. [https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.01.007]

VAN VERTLOO, L.R., CARNEVALE, J.M., PARSONS, R.L., *et al.* (2021) Effects of Waiting Room and Feline Facial Pheromone Experience on Blood Pressure in Cats. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 640751. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.640751]

VIJSELAAR, J. (1997), History of healing; animal magnetism, *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* vol. 141, n° 3, p. 157-161.

WHIPPLE, N., BERNIER, A., MAGEAU, G.A. (2011) A dimensional approach to maternal attachment state of mind: Relations to maternal sensitivity and maternal autonomy support. *Developmental Psychology* vol. 47, n° 2, p. 396-403. [https://doi.org/10.1037/a0021310]

WOOD, M.K., MASON, R.M., BURK, S.V., *et al.* (2024) α -Caseozepine supplementation shows no effect on foals' growth and cortisol levels before and after weaning, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, p. 1-5. [https://doi.org/10.2460/javma.23.09.0545]

ZOU, K., WONG, J., ABDULLAH, N., *et al.* (2016) Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of

randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* vol. 75, n° 11, p. 1964-1970. [<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208387>]
ZUBIETA, J.-K., BUELLER, J.A., JACKSON, L.R., *et al.* (2005) Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors. *Journal of Neuroscience* vol. 25, n° 34, p. 7754-7762. [<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>]

Annexe 1

Extrait de la grille d'analyse critique d'articles ayant inspiré cette analyse

	Adapted vs fellway friends	Fellway friends vs placebo	Fellway chez le vétérinaire	Fellway au domicile pour	FFP et cystites idiopathiques	FFP et comportement/pti	FFP (capture) et trajet en vo	FFp et pression artérielle	FFP et score de stress
(1) The target population is clearly defined (ie, as a vet, you know to which animals the results of the study can be applied)	Yes, clearly	Yes, clearly	Yes, clearly	Yes, clearly	Poorly defined	Poorly defined	Yes, clearly	Yes, clearly	Yes, clearly
(2) The exposure of interest was randomly assigned to animals	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
(3) Individuals have been mistakenly classified as 'exposed' or 'unexposed' to the exposure of interest	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)
(4) Such misclassification errors on the exposure of interest (if any) depend on value of the outcome	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)	Not possible (objective assessment, timing of the data collection, ...)
(5) Individuals have been mistakenly classified as having the outcome or as not having the outcome	For many individuals (> 10% of the study sample)	For some individuals (1%-10% of the study sample)	For some individuals (1%-10% of the study sample)	For many individuals (> 10% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)	For some individuals (1%-10% of the study sample)	For many individuals (> 10% of the study sample)	For very few individuals, if any (< 1% of the study sample)
(6) Such misclassification errors on the outcome (if any) depend on value of the exposure of interest	Not sure	Not possible (objective assessment, blinded study, ...)	Not possible (objective assessment, blinded study, ...)	Not possible (objective assessment, blinded study, ...)	Not possible (objective assessment, blinded study, ...)	Not possible (objective assessment, blinded study, ...)			
(7) Use the confounding flowchart (+ refer to the "confounding bias definition" tab) to answer the question: what is the risk of confounding bias for this study?	Medium risk of confounding bias	Low risk of confounding bias	Low risk of confounding bias	Low risk of confounding bias	Medium risk of confounding bias	Low risk of confounding bias			
(8) The conclusion is based on a non-significant association between the exposure of interest and the outcome	No (the association was significant; $p < 0.05$)	No (the association was significant; $p < 0.05$)	No (the association was significant; $p < 0.05$)	No (the association was significant; $p < 0.05$)	Yes and the authors conclude that there seems to be no real association/difference/effect in the target population	Yes and the authors conclude that there seems to be no real association/difference/effect in the target population	No (the association was significant; $p < 0.05$)	Yes and the authors conclude that there seems to be no real association/difference/effect in the target population	Yes and the authors conclude that there seems to be no real association/difference/effect in the target population
(9) If the exposure of interest was NOT randomly assigned, the authors mentioned in the Discussion section that causal inferences should be made with caution	The exposure was randomly assigned	The exposure was randomly assigned	The exposure was randomly assigned	The exposure was randomly assigned	The exposure was randomly assigned				
(10) The anteriority of the exposure of interest regarding the occurrence (not the diagnosis) of the outcome is guaranteed for all animals	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
(11) If survival analysis has been used, the animals who did not present the event of interest have been removed from the analyses	No / probably no	No / probably no	No / probably no	No / probably no	No / probably no				
Résultats									

Effet placebo en médecine vétérinaire : application à la médecine du comportement

AUTEUR : Romane TRAPIER

RÉSUMÉ :

L'objet de cette thèse est d'explorer l'effet placebo en médecine vétérinaire, en particulier dans le domaine de la médecine du comportement. Le placebo, défini comme un traitement sans activité pharmacologique intrinsèque, a un rôle reconnu en médecine humaine, mais son mécanisme reste mal compris. En médecine vétérinaire, des produits non médicamenteux sont fréquemment utilisés, ce qui pose des questions éthiques sur leur efficacité.

La première partie de la thèse traite des connaissances actuelles de l'effet placebo en médecine humaine. Historiquement, l'effet placebo a été reconnu dès le 19^{ème} siècle. Les mécanismes proposés sont notamment l'apprentissage pavlovien, le modèle des attentes et l'effet opioïde.

La seconde partie transpose ces connaissances à la médecine vétérinaire, où le propriétaire joue un rôle essentiel comme juge de l'évolution de l'animal et comme intermédiaire de l'effet placebo. L'effet placebo chez les animaux peut être comparé à celui observé chez les enfants sous la surveillance de leurs parents (*caregiver effect*). Des études montrent que les propriétaires influencent fortement le comportement de leurs animaux. Par ailleurs, certaines études tendent à montrer qu'un effet placebo serait possible directement sur les animaux, bien que les capacités cognitives des différentes espèces posent question.

La troisième partie s'intéresse aux applications actuelles de l'effet placebo en médecine du comportement vétérinaire. Une analyse d'articles des traitements utilisés en médecine du comportement est réalisée, montrant que dans 45% des cas, une amélioration est observée dans le groupe placebo. Une analyse critique du niveau de preuve des études montre que 70% des études sur ces produits alternatifs ont un faible niveau de preuve, souvent influencées par des conflits d'intérêt et des biais d'observation par les propriétaires.

La thèse conclut que l'effet placebo est omniprésent en médecine du comportement, mais son usage doit être éthique, transparent et complémentaire aux traitements actifs. Il est crucial d'informer les propriétaires tout en reconnaissant les bénéfices potentiels de l'effet placebo pour améliorer la relation thérapeutique et le bien-être animal.

MOTS CLÉS :

Placebo ; Vétérinaire ; Comportement

JURY :

Président : Pr KOHLHAUER Matthias

Directeur de thèse : Pr GILBERT Caroline

Examineur : Pr DESQUILBET Loïc

Placebo effect in veterinary medicine : application to behavioral medicine

AUTHOR: Romane TRAPIER

SUMMARY:

The aim of this thesis is to explore the placebo effect in veterinary medicine, particularly in the field of behavioral medicine. The placebo, defined as a treatment with no intrinsic pharmacological activity, has a recognized role in human medicine, but its mechanism remains poorly understood. In veterinary medicine, products without scientific proof of efficacy are frequently used, raising ethical questions about their use.

The first part of the thesis addresses the current knowledge of the placebo effect in human medicine. Historically, the placebo effect has been recognized since the 19th century. The proposed mechanisms include Pavlovian conditioning, the expectation model, and the opioid effect.

The second part transposes this knowledge to veterinary medicine, where the owner plays an essential role as a judge of the animal's progress and as an intermediary of the placebo effect. The placebo effect in animals can be compared to that observed in children under parental supervision (caregiver effect). Studies show that owners strongly influence their animals' behavior. Moreover, some studies suggest that a direct placebo effect might be possible in animals, although the cognitive capacities of different species raise questions.

The third part examines the current applications of the placebo effect in veterinary behavioral medicine. An article analysis of treatments used in behavioral medicine shows that in 45% of cases, an improvement is observed in the placebo group. A critical analysis of the level of evidence in these studies shows that 70% of the studies on these alternative products have a low level of evidence, often influenced by conflicts of interest and observation biases by the owners.

The thesis concludes that the placebo effect is omnipresent in behavioral medicine, but its use must be ethical, transparent, and complementary to active treatments. It is crucial to inform owners and avoid deception while recognizing the potential benefits of the placebo effect to improve the therapeutic relationship and animal welfare.

KEYWORDS:

Placebo, Veterinary, Behavior

JURY:

Chairperson: Pr KOHLHAUER Matthias

Thesis Director: Pr GILBERT Caroline

Reviewer: Pr DESQUILBET Loïc