

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

L'EFFET PLACEBO

UNE REALITE SCIENTIFIQUE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/06/2012

PAR Mlle ANGELIQUE HAYEZ

Membres du jury :

Président : TARTAR André, Professeur des Universités de Chimie Organique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : GRAS Hélène, Professeur des Universités de Chimie Thérapeutique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs : HERION Hugues, Pharmacien d'industrie, Mouvaux
BACCOUCH Riadh, Pharmacien hospitalier, CHRU de Lille

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier André Tartar pour m'avoir donné l'occasion de travailler sur ce passionnant sujet qu'est l'effet placebo. Je le remercie également pour son écoute, ses conseils et le temps qu'il m'a consacré.

Je remercie également Hélène Gras, qui, depuis la cinquième année industrie, nous conseille sur nos exposés et nos présentations orales. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir encouragé.

Je tiens à remercier Hugues Herion, qui m'a encadré durant mes stages industriels et m'a permis d'apprendre et d'évoluer au sein d'une entreprise pharmaceutique.

Je remercie aussi Riadh Baccouch, qui, en m'accueillant au sein de son équipe de l'Unité de Reconditionnement Centralisé des Cytotoxiques du CHRU de Lille, m'a permis de comprendre la problématique du médicament placebo et du traitement adapté à chaque patient.

Cette thèse représente l'aboutissement de ces six années d'étude de Pharmacie, c'est pourquoi je tiens à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin, m'ont permis d'avancer et de rester motivée. Je remercie donc mes amies et amis, avec lesquels l'encouragement a été réciproque. Courage à ceux qui travaillent encore ! Je tiens également à remercier mes grands-parents, mes beaux-parents et mes parents, qui, j'en suis sûre, ne m'en veulent pas de ne pas être venue en Normandie aussi souvent qu'ils l'auraient souhaité. Un grand merci à ma petite sœur Elisa, qui n'a pas cessé de me répéter « Et ta thèse, ça en est où ? ».

Je remercie tout particulièrement Julien, pour avoir toujours été à mes côtés et pour avoir su me motiver à chaque instant en me répétant le très fameux « Thèse-thèse ! ». Par-dessus tout, merci d'avoir relu mon travail plusieurs fois, de m'avoir conseillé tant sur le fond que sur la forme. Merci à toi de m'avoir supportée pendant tout ce temps.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES FIGURES	8
INTRODUCTION	10
1 L'EFFET PLACEBO : UNE PRISE EN COMPTE INDISPENSABLE	11
1.1 HISTOIRE DU PLACEBO ET DE SON EFFET	11
1.2 DEFINITIONS DU PLACEBO ET DE L'EFFET PLACEBO	15
1.2.1 <i>Les premières approches</i>	15
1.2.2 <i>Remise en question et polémiques</i>	17
1.2.3 <i>Définition actuelle du placebo et de l'effet placebo</i>	24
1.3 PLACEBO ET ETUDES CLINIQUES	26
1.3.1 <i>Aspect réglementaire d'une étude clinique</i>	26
1.3.2 <i>Différents types d'études cliniques avec placebo</i>	29
1.3.3 <i>Réalisation d'un traitement placebo</i>	34
2 L'EFFET PLACEBO : UNE EXPLICATION SCIENTIFIQUE	37
2.1 LES FACTEURS EMOTIONNELS AUX COMMANDES DE L'ATTENTE DU RESULTAT	37
2.2 LA SUGGESTION VERBALE	43
2.3 LE CONDITIONNEMENT	47
2.3.1 <i>Le conditionnement dans le domaine de la douleur</i>	47
2.3.2 <i>Le conditionnement dans d'autres aires thérapeutiques</i>	54
2.4 L'ENVIRONNEMENT DU PATIENT	59
2.5 LA NEUROBIOLOGIE	61
3 L'EFFET PLACEBO : UTILISABLE EN PRATIQUE ?	68
3.1 LES HYPER-REPONDEURS A L'EFFET PLACEBO	68
3.2 CONSTAT	74
3.3 UTILISATION EN THERAPIE DE SOUTIEN	80
3.4 COMMERCIALISER UN MEDICAMENT PLACEBO SERAIT-IL POSSIBLE ?.....	83
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	88
ANNEXE A : LES ETUDES CLINIQUES	91
ANNEXE B : LIFE-ORIENTATION TEST REVISED (LOT-R)	92
ANNEXE C : SHORT-FORM OF MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (SF-MPQ)	94
ANNEXE D : LES OUTILS D'EVALUATION DE L'INTENSITE DOULOUREUSE	94
ANNEXE E : INTERLEUKINE-2 (IL-2) ET INTERFERON-γ (IFN-γ)	96
ANNEXE F : INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX (IRI)	98
ANNEXE G : CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS – IMPROVEMENT (CGI-I)	100

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 - L'EFFET PLACEBO D'APRES LA DEFINITION DE PICHOT	15
FIGURE 2 - AMELIORATION DE LA REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL	18
FIGURE 3 - ILLUSTRATION COMPLETE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL	23
FIGURE 4 - EFFET CONSTATE DANS LE CADRE D'UNE ETUDE CLINIQUE	24
FIGURE 5 - DIFFERENTS TYPES D'ETUDES CLINIQUES	31
FIGURE 6 - EXEMPLE DE COMPRIMES	35
FIGURE 7 - TRAITEMENT DE DOULEURS DIGESTIVES PAR ACUPUNCTURE	36
FIGURE 8 - SPHERE EMOTIONNELLE	37
FIGURE 9 - EMILE COUE	37
FIGURE 10 - LES DIFFERENTES INFLUENCES SUR L'OPTIMISME	40
FIGURE 11 - SCORES D'INTENSITE DOULOUREUSE SELON LES 3 ECHELLES, EN FONCTION DU DEGRE D'OPTIMISME (FAIBLE -1SD ; FORT +1SD)	42
FIGURE 12 - MUSCLES RESEQUES DURANT LA THORACOTOMIE	43
FIGURE 13 - SCHEMA DE L'ETUDE	44
FIGURE 14 - EVOLUTION DE LA DOULEUR DANS LE TEMPS (A) ET EVOLUTION DES DOSES TOTALES DE BUPRENORPHINE REÇUES (B)	44
FIGURE 15 - MESURE DE LA PERFORMANCE MOTRICE DES PATIENTS PARKINSONIENS	46
FIGURE 16 - EFFET DE LA SUGGESTION VERBALE SUR LES PERFORMANCES MOTRICES DES PATIENTS PARKINSONIENS	46
FIGURE 17 - CONDITIONNEMENT DE TYPE PAVLOVIEN ⁽³³⁾	47
FIGURE 18 - BOITE DE SKINNER TELLE QU'ELLE SE PRESENTE DE NOS JOURS ⁽³⁴⁾	48
FIGURE 19 - SCORES D'INTENSITE DOULOUREUSE EVALUES TOUT AU LONG DE L'ETUDE	49
FIGURE 20 - SCHEMA DE L'EXPERIMENTATION POUR LE GROUPE 2	49
FIGURE 21 - REPORTS DE DOULEUR DU GROUPE 2	50
FIGURE 22 - SCHEMA DE L'EXPERIMENTATION POUR LE GROUPE 3	51
FIGURE 23 - INTENSITE DE L'EFFET ANALGESIQUE PLACEBO EN FONCTION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES	51
FIGURE 24 - MODELE EXPERIMENTAL D'INDUCTION DE LA DOULEUR	52
FIGURE 25 - TOLERANCE A LA DOULEUR DES DIFFERENTS GROUPES	53
FIGURE 26 - SCHEMA DE L'ETUDE	54
FIGURE 27 - TAUX D'ARN D'IL-2 ET D'IFN- γ MESURES PAR PCR QUANTITATIVE	55
FIGURE 28 - SCHEMA DE L'ETUDE "EFFET PLACEBO ET SECRETION HORMONALE"	56
FIGURE 29 - EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE GH	57
FIGURE 30 - BILAN	58
FIGURE 31 - REPONSE PLACEBO OBSERVEE LORS D'UN APPRENTISSAGE SOCIAL	60
FIGURE 32 - CORRELATION ENTRE LA PREOCCUPATION DE L'AUTRE ET REDUCTION DE LA DOULEUR	60
FIGURE 33 - ACTIVITE CEREBRALE MESUREE PAR TEP-SCAN	62
FIGURE 34 - RESEAU NEURONAL ACTIVE LORS D'UNE ANALGESIE PROVOQUEE PAR OPIOÏDES OU PLACEBO	62
FIGURE 35 - RESEAU NEURONAL LORS D'UNE ANALGESIE PAR OPIOÏDES ET PLACEBO	62
FIGURE 36 - ACTIVITE DU MESENCEPHALE ET DU TRONC CEREBRAL DURANT UNE ANALGESIE PLACEBO	63
FIGURE 37 - TAUX DE LIAISON DU RACLOPRIDE MARQUE AU NOYAU ACCUMBENS CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE 1	64
FIGURE 38 - TAUX DE LIAISON DU RACLOPRIDE MARQUE SUR LE NOYAU ACCUMBENS (ACC), LE NOYAU CAUDE (CAUD) ET LE PUTAMEN (PUT)	65

FIGURE 39 - CORRELATION ENTRE LA LIBERATION DE DOPAMINE PAR LE NOYAU ACCUMBENS ET L'EVALUATION DE L'EFFET PLACEBO PAR UNE ECHELLE EVA	66
FIGURE 40 - RESEAU NEURONAL IMPLIQUE DANS L'EFFET PLACEBO.....	67
FIGURE 41 - ACTIVITE CEREBRALE DURANT L'ANTICIPATION DE LA DOULEUR PREDISANT L'EFFET ANALGESIQUE PLACEBO, SELON LA METHODE DE REGRESSION LINEAIRE STANDARD	69
FIGURE 42 - LES 3 PRINCIPAUX RESEAUX CEREBRAUX A L'ORIGINE DE L'ANALGESIE PLACEBO CHEZ LES HYPER-REPONDEURS	70
FIGURE 43 - COMPARAISON DE L'ACTIVITE CEREBRALE DURANT L'ANTICIPATION DE LA DOULEUR ANALYSEE PAR LA METHODE STANDARD DE REGRESSION LINEAIRE OU LE LASSO-PCR	71
FIGURE 44 - COMPARAISON DES VALEURS-P OBTENUES POUR LA METHODE DE REGRESSION STANDARD ET LE LASSO-PCR.....	71
FIGURE 45 - REPARTITION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE, PAR DIAGNOSTIC, EN 2009	76
FIGURE 46 - EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN VILLE.....	77
FIGURE 47 - LIFE-ORIENTATION TEST - REVISED.....	92
FIGURE 48 - EXEMPLAIRE D'UN QUESTIONNAIRE MCGILL PAIN	94
FIGURE 49 - L'INTERLEUKINE-2 ET SES ACTIVITES IMMUNO-REGULATRICES.....	96
FIGURE 50 - L'INTERFERON- γ ET SES ACTIVITES IMMUNO-REGULATRICES.....	97
FIGURE 51 - INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX	99

INTRODUCTION

L'effet placebo est un phénomène connu depuis le XVIème siècle. Il a tout d'abord été utilisé pour des patients récalcitrants, qui exigeaient un traitement sans en avoir réellement besoin. Pourtant, l'explication scientifique de ses mécanismes d'action n'a réellement débuté qu'à partir des années 1900. A la suite d'observations et d'études spécifiques focalisées non plus sur le médicament mais sur le placebo en tant que tel, les avancées scientifiques se sont multipliées. Mais le sujet étant livré à controverses, il n'a cessé de faire couler de l'encre. Grâce aux divergences de points de vue en la matière, les études se sont enchaînées, et ont permis d'établir une définition, proche de celle utilisée actuellement. Puis petit à petit, l'utilisation du placebo s'est démocratisée, essentiellement dans le cadre des études cliniques contrôlées.

Des nombreuses études cliniques réalisées au sujet du placebo, il en ressort que deux paramètres majeurs influencent la réponse biologique du patient à un traitement. Le premier est l'effet thérapeutique du médicament, le deuxième correspond à l'effet non spécifique, dans lequel se trouve l'effet placebo. Celui-ci est sous l'influence des caractéristiques psychosociologiques propres à chaque individu, tels que les facteurs émotionnels, l'attente du résultat de la thérapeutique entreprise, et le conditionnement qui s'instaure quelque fois lors de traitements prolongés. Certains paramètres extérieurs viennent également modifier la réponse clinique du malade, comme l'environnement direct du patient lors de sa prise en charge et la suggestion verbale réalisée par l'équipe médicale dans son ensemble. Plus récemment, les scientifiques ont mis en évidence que l'effet placebo clinique et biologique est la conséquence de modifications d'ordre neurobiologiques et génétiques.

L'effet placebo est un outil puissant, utilisé aujourd'hui dans le cadre des essais cliniques contrôlés de manière très réglementée. Cependant, son usage en pratique clinique courante, déjà effectué par certains médecins, doit être envisagé afin d'obtenir les bénéfices que procure le placebo sur le patient, d'autant plus si celui-ci se trouve être hyper-répondeur. Le placebo, qu'il soit médicament ou acte médical, doit alors être considéré comme un traitement de soutien, permettant de soulager le malade sans lui apporter d'effets secondaires. Si son usage est suffisamment bien cadré et réglementé, les questions éthiques peuvent être résolues, et l'utilisation du placebo peut être officiellement admise dans l'arsenal thérapeutique à la disposition des médecins.

“ Le placebo c'est de l'espoir en comprimé. ”

Norman Cousins

1 L'EFFET PLACEBO : UNE PRISE EN COMPTE INDISPENSABLE

1.1 HISTOIRE DU PLACEBO ET DE SON EFFET

Historiquement, le mot placebo était utilisé dans la liturgie de l'Eglise catholique romaine, et plus précisément dans le 9^{ème} verset du psaume 116, dédié au culte des morts et chanté en latin. Celui-ci commençait par la phrase « *Placebo Domino in regione vivorum* », et fut traduit par « je plairais au Seigneur dans le pays des vivants ». Par la suite, au XIII^{ème} siècle, lorsque des pleureurs et pleureuses furent recrutés pour chanter ce psaume à l'Office des morts, le terme placebo servit à désigner ces acteurs, dont le comportement était bien connu comme étant faux. C'est ainsi qu'au fil des siècles suivants, le mot placebo fut associé à l'idée de faux et de flagornerie, aussi bien dans le contexte religieux que dans la langue vernaculaire.

Le placebo et son effet sont des phénomènes qui intéressent les scientifiques depuis longtemps. En effet, déjà au XVI^{ème} siècle, Paracelse évoquait l'effet placebo provoqué par le médecin sur le patient, qui, croyant être soigné, guérissait aussitôt. Il dit ainsi que « l'esprit est maître dans le processus de guérison, l'imagination en est l'instrument ». Mais ce n'est qu'à la Renaissance que l'effet placebo fut réellement identifié, alors que des médecins tentaient de déterminer le rôle de cette imagination dans le déclenchement et le développement des maladies. Plusieurs anecdotes illustrant ce sujet nous viennent de Montaigne. La première évoque une jeune fille à qui l'on fit croire qu'elle venait de manger un pâté de chat, et qui se mit à souffrir d'une forte fièvre et de troubles gastriques tels qu'elle en mourut. La deuxième raconte l'histoire d'une femme qui, persuadée d'avoir avalé une épingle en mangeant du pain, hurla de douleur jusqu'à ce qu'un homme lui enlève le pain qui était coincé dans sa gorge, la fasse vomir et place dans les vomissures, en cachette, une épingle tordue. Soulagée de voir l'aiguille sortie, elle ne souffrit plus.

Le mot placebo vient du verbe latin *placere*, qui signifie « plaire », et se traduit par « je plairai ». Un médicament placebo est donc, si l'on s'en réfère à l'étymologie, un médicament administré au patient dans le but de lui plaire, et pour cela, nul besoin de substances actives. L'histoire le prouve d'ailleurs, puisque Sir Joseph Olliffe, qui fut médecin sous Napoléon Bonaparte, prescrivait à ses patients contre l'impuissance et la frigidité 5 gouttes avant chaque repas d'une potion très efficace composée de :

- ◇ 60 g d'*Aqua fontis* (« eau de fontaine » en latin)
- ◇ 40 g d'*Illa repetita* (« la même répétée » en latin)
- ◇ 10 g d'*Idem stillata* (« la même distillée » en latin)
- ◇ 0.30 g d'*Hydrogeni protoxyde* (nom chimique de l'eau en latin)
- ◇ 1.25 g de *Nil aliud* (« rien autre chose » en latin)

Mais aussi efficace soit-elle, cette préparation ne renfermait que de l'eau. Dès lors, la notion d'usage de substances ou de méthodes non actives fut associé au placebo, mais sans toutefois l'intégrer dans la définition. En revanche, si l'idée de préparation et de méthode placebo existait bel et bien, le mot n'était absolument pas employé.

Ce n'est qu'en 1785, dans le *Motherby's New Medical Dictionary*, que le terme placebo fut intégré dans le domaine médical avec la définition « méthode banale de remède ». Si l'on est encore loin de la définition actuelle, le *New Medical Dictionary* de 1803 va aller plus loin dans l'interprétation, en qualifiant le placebo d' « épithète donné à tout remède prescrit plus pour

faire plaisir au patient que pour être utile ». En 1811, le *Dictionnaire médical Hooper* insiste et indique que « placebo est un qualificatif qui s'applique à toute médication prescrite davantage pour satisfaire le patient que pour lui être utile ». Cette caractéristique de complaisance vis-à-vis du malade va persister de nombreuses années, pour ne disparaître en France qu'à partir de 1958, lorsque M. Garnier et V. Delamare, dans leur *Dictionnaire des termes techniques de médecine*, définissent le placebo comme étant « une préparation pharmaceutique (pilule, cachet, potion, etc...) dépourvue de tout principe actif et ne contenant que des produits inertes ».

Jusqu'à la fin du XVIII^{ème} siècle, l'effet placebo était considéré comme le résultat de l'administration d'un placebo, et par conséquent n'existait pas lors d'un traitement thérapeutique réel. Toutefois, J. Haygarth s'intéressa aux baguettes de Perkins (deux baguettes métalliques, l'une en fer, l'autre en cuivre) qui, grâce à leurs propriétés électriques, provoquent une analgésie de la zone douloureuse sur laquelle elles sont posées. Il décida de traiter 5 patients à l'aide d'imitation en bois de ces baguettes, et 4 d'entre eux déclarèrent être soulagés. Le lendemain, il répéta l'opération avec les vraies baguettes, mais obtint les mêmes résultats. Ainsi, il déclara en 1801 : « *De ceci nous apprenons une importante leçon de médecine : la merveilleuse et puissante influence des passions de l'esprit sur l'état et les troubles du corps. Cela est trop souvent négligé dans le traitement des maladies.* » . Si un effet placebo peut être observé au cours de l'utilisation de médicaments ou de procédures efficaces, une substance inerte, donc un placebo, peut être responsable d'effets thérapeutiques équivalents à un médicament classique. C'est ce qu'Armand Trousseau a mis en évidence en 1834, lorsqu'il eut l'idée de prescrire à ses patients de l'Hôtel-Dieu à Paris des granules d'amidon ou de mie de pain, en leur faisant croire que c'était des granules homéopathiques. Certains patients virent leur maux estompés, ce qui permit de souligner le rôle primordial de la suggestion dans l'apparition de l'effet placebo.

En 1834, un médecin français et l'un des fondateurs de l'épidémiologie, Pierre-Charles Louis, s'intéresse à la recherche clinique et propose une méthode numérique pour comparer efficacement des produits entre eux. Il dit : « *Afin de nous assurer de la supériorité d'un traitement sur d'autres, quelle que soit la maladie et en tenant compte des circonstances différentes d'âge, de sexe et de constitution, il ne fait aucun doute que nous devons nous demander si, dans ces circonstances, le nombre d'individus qui sont guéris par un procédé est supérieur au nombre de guérisons obtenues par l'emploi d'un autre. Une fois encore, il est nécessaire d'effectuer un calcul. C'est en grande partie en raison de l'utilisation rare ou inexistante qui a été faite jusqu'à présent de cette méthode que la science de la thérapeutique continue à être aussi incertaine.* ». Parallèlement, le physiologiste français Claude Bernard étudie de près la démarche expérimentale, et publie en 1865 sa célèbre *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, dans laquelle il insiste sur la nécessité de réaliser des expérimentations comparatives, mais selon une démarche hypothético-déductive. De manière simplifiée, ceci correspond à l'utilisation de la méthode « OHERIC », qui permet d'organiser une expérience en commençant par l'Observation, qui permet de formuler le problème à résoudre et les Hypothèses possibles. De là, il faut réaliser des Expériences, dont on tire un ou des Résultat(s) qu'il faut Interpréter pour en tirer des Conclusions.

Au début du XX^{ème} siècle, l'essai clinique contrôlé fait son apparition, mêlant les méthodes statistiques de Louis et celles plus expérimentales de Bernard. En effet, la manière la plus pertinente d'évaluer l'efficacité d'un traitement est de le comparer à une substance inerte. En 1927, Ferguson, Davey et Topley sont les premiers à utiliser un sérum de NaCl comme placebo à un vaccin. Ils ont également eu l'idée de réaliser leur essai en double aveugle, c'est-à-dire que ni les patients ni les médecins ne savent quelle substance est administrée. A la fin des

années 1940, un statisticien, Austin Bradford Hill systématise l'usage du double aveugle dans les études cliniques, et met en place la randomisation par tirage au sort des malades lors de leur affectation dans un des groupes de l'essai. Ceci marque un tournant pour le placebo qui, en plus d'être utilisé lors de la plupart des essais cliniques, fait désormais l'objet d'études à part entière afin de quantifier son effet et d'expliquer son mécanisme et sa pharmacologie.

C'est ainsi qu'en 1950, A.D. Berg reprend les observations faites une centaine d'année plus tôt par Trousseau, et explique que placebo et effet placebo ne sont pas forcément liés. En effet au cours de son étude, il souligne le fait que tout médicament, qu'il soit efficace ou non, engendre une amélioration de santé des patients, simplement à cause de l'intervention du médecin, du pharmacien, de l'infirmière, et de manière générale, l'ensemble des moyens thérapeutiques déployés. Mais il existe un point qui n'avait jamais été considéré jusque-là, l'évolution naturelle d'une pathologie qui peut être modulée par les variations individuelles, l'environnement, etc... Dans les études cliniques, la comparaison du médicament par rapport à une substance placebo sert donc à écarter l'effet non spécifique du traitement afin de n'en obtenir que l'effet spécifique.

La popularisation de l'effet placebo vient des publications de Beecher en 1955, confirmées par celles de Haas en 1959. Ces médecins ont effectué des méta-analyses à partir de données d'études cliniques contrôlées (respectivement 1082 patients issus de 15 essais et 1400 cas tirés de 96 articles) et estiment la réponse placebo à 30 % de manière générale. Haas souligne toutefois que des variations apparaissent selon la pathologie considérée et le malade traité. Selon lui, 46 à 73 % du soulagement des patients souffrant de maux de tête provient de l'effet placebo, contre 3 à 60 % dans le traitement de l'hypertension par exemple. Sur la base de cette constatation, Howard Spiro établit que l'effet placebo n'est pas très efficace dans le cas d'une lésion organique, mais l'est considérablement davantage sur la douleur qui l'accompagne. Il écrit d'ailleurs dans son livre *Doctors, Patients, and Placebos*, publié en 1986, que d'une façon générale l'effet placebo est d'autant plus fort que le trouble possède une dimension psychosomatique. La puissance de cette composante psychologique s'appuie sur l'effet que provoque un traitement ou une intervention médicale sur le malade, et sur l'attitude qu'a le médecin envers son patient. Ainsi en 1960, Cobb réalisa une étude sur 17 sujets atteints d'angine de poitrine sévère, dont 8 subirent une intervention chirurgicale (ligature de l'artère mammaire interne) et 9 furent endormis pour ne pratiquer qu'une incision cutanée afin de leur faire croire que l'opération avait bel et bien eu lieu. Réalisée en double-aveugle, le chirurgien n'était informé qu'au moment de l'intervention du groupe dans lequel son patient se trouvait. Les résultats ont montré que 5 malades par groupe ont vu une nette réduction de leurs crises d'angor et de leur consommation d'anti-angineux. Cette expérience démontre bien qu'un patient, lorsqu'il est pris en charge, se sent rassuré et enclenche une réponse placebo concomitante à l'effet thérapeutique. L'attitude du médecin et du personnel médical en général est également quelque chose de primordial qui influence énormément la guérison d'un malade, comme l'illustre l'anecdote suivante. Stewart Wolf, médecin américain qui comptait parmi ses patients un homme asthmatique chronique qui, depuis de nombreuses années, était victime de crises fréquentes. Ayant eu vent d'un nouveau traitement très efficace, il se le procura auprès du laboratoire pharmaceutique et l'administra à son patient, qui fut immédiatement soulagé. Wolf, devant une telle rémission, suspecta un effet plus psychologique que thérapeutique. Il décida alors de commander auprès de la firme un placebo du médicament pour le donner à son patient à la place du vrai comprimé, à son insu, mais les symptômes réapparurent aussitôt. Il répéta l'expérience à plusieurs reprises, et chaque fois le résultat était le même, le vrai médicament se

montrait efficace, le placebo exempt de tout effet thérapeutique. Pourtant, tous les comprimés reçus depuis le début n'étaient que des placebos, que le laboratoire pharmaceutique avait pris l'habitude d'envoyer aux praticiens trop enthousiastes. Le médecin tient donc un rôle primordial dans le déclenchement d'un effet placebo, en témoignant de son empathie pour le patient et en exprimant sa conviction de l'efficacité du traitement qu'il préconise. Pour le démontrer, Lawrence D. Egbert publia en 1964 une étude de l'influence du comportement des anesthésistes lors de la visite préopératoire sur l'attitude des patients après l'intervention chirurgicale. Le premier groupe ne subit qu'un entretien très court et totalement impersonnel. Le second quant à lui fut informé de façon très détaillée des différentes douleurs qui pouvaient survenir après l'opération ainsi que des moyens de les éviter, comme des postures particulières ou des exercices de relaxation. Ils furent également informés qu'ils recevraient un antalgique immédiatement si la douleur était trop intense. Les résultats montrent que ces derniers ont demandé moitié moins d'antidouleurs que les autres, et qu'en moyenne, ils ont pu quitter l'hôpital deux jours plus tôt. En effet, à traitement égal, un médecin bienveillant et convaincant sera beaucoup plus crédible donc plus efficace qu'un praticien indifférent, qui ne prête pas attention à la personne, ses symptômes et ses peurs.

1.2 DEFINITIONS DU PLACEBO ET DE L'EFFET PLACEBO

1.2.1 LES PREMIERES APPROCHES

A la suite des études réalisées par Beecher et Haas au début des années 1960, l'effet placebo est considéré comme « *le changement d'état clinique produit par l'administration d'un placebo* ». Cette définition décrit un lien de causalité et implique qu'aucun effet placebo ne peut apparaître sans l'administration d'une substance placebo. Pourtant, en 1961, Pierre Pichot, éminent psychiatre et professeur à l'Institut de psychologie de l'université René Descartes à Paris, donne une nouvelle dimension à l'effet placebo. Il a tout d'abord commencé à s'intéresser au phénomène en réalisant une étude sur ses élèves, qui étaient tous en parfaite santé, et à qui il demanda de prendre un comprimé sans leur dire ni ce que c'était ni à quoi cela servait. Constitué de lactose, il n'aurait dû provoquer aucune réaction, et pourtant 15 à 25 % des étudiants notèrent une différence physique, intellectuelle et / ou thymique, pour la moitié d'entre eux positive, pour l'autre négative. Fort de cette expérience, Pichot décide d'aller plus loin dans ses recherches et publie l'article « *A propos de l'effet placebo* », dans lequel il donne une définition qui sera largement reprise par de nombreux scientifiques :

« *L'effet placebo est, lors de l'administration d'une drogue active, la différence entre la modification constatée et celle imputable à l'action pharmacologique de la drogue.* »

Si l'on traduit cela en équation simple applicable à tout domaine thérapeutique, on obtient :

$$\text{EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL} = \text{EFFET SPECIFIQUE} + \text{EFFET PLACEBO}$$

Une interprétation graphique permet de visualiser d'avantage le phénomène placebo :

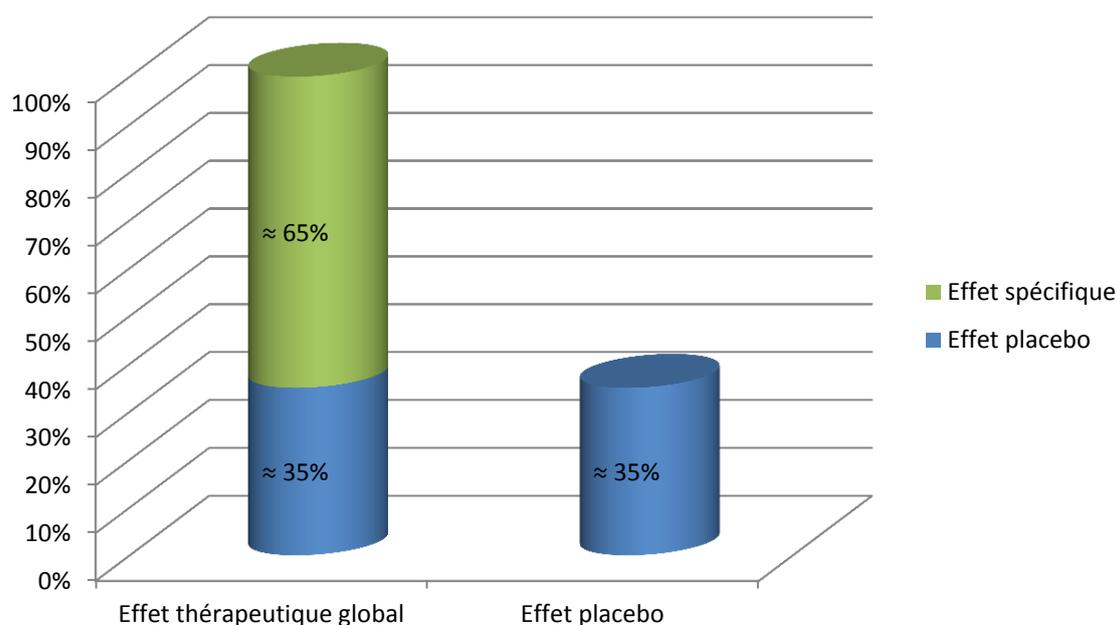


FIGURE 1 - L'EFFET PLACEBO D'APRES LA DEFINITION DE PICHOT

L'effet thérapeutique global est cliniquement quantifiable, puisqu'il reflète l'état de santé du patient, qui normalement s'améliore lorsque le médecin administre le bon médicament pour traiter la pathologie considérée. Mais ce bénéfice ne résulte pas d'un phénomène unique, puisqu'à l'effet pharmacologique propre au médicament vient s'ajouter l'effet placebo, cette fois-ci propre au patient.

Cette définition met le doigt sur deux points fondamentaux. Le premier concerne les études cliniques qui doivent obligatoirement être contrôlées versus placebo. En effet, le clinicien qui étudie l'effet d'un nouveau médicament chez un sujet malade souhaite connaître ses paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de manière précise. Pour cela, il doit rester le plus objectif possible et s'affranchir des variations de perception des patients, qui sont à l'origine de la manifestation placebo. D'ailleurs depuis 1962, la FDA impose l'Etude Clinique Contrôlée (ECC) en double aveugle pour toute soumission d'une New Drug Application (NDA, équivalent d'une Autorisation de Mise sur le Marché, AMM). Le second point se rapporte à la substance placebo utilisée. Celle-ci, afin de ne pas troubler l'appréciation de l'effet spécifique du médicament, doit être totalement dépourvue de toute activité sur l'organisme, donc être inerte. En toute logique, il devrait s'agir de l'excipient majoritaire du traitement. Le problème est que bien souvent, ceux-ci sont plus ou moins actifs, et sont même, pour certains, responsables d'effets indésirables. Prenons l'exemple du lactose, couramment utilisé dans les formulations. Il provoque chez environ 70 % de la population mondiale une intolérance qui se manifeste par des ballonnements, des douleurs et des crampes abdominales, des vomissements, des constipations ou des diarrhées. Autre exemple, le sorbitol, utilisé comme principe actif dans la spécialité SORBITOL DELALANDE®, qui est une poudre pour solution buvable utilisée dans le traitement symptomatique de la constipation et le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques. Mais le sorbitol peut également être utilisé en guise d'excipient dans des comprimés effervescents tels que DAFALGAN® et EFFERALGAN®, dans lesquels il joue le rôle d'édulcorant de charge ou d'agent de compression pour formulation sans sucre. Il est donc très difficile voire quasiment impossible de trouver une substance totalement dépourvue d'activité.

Le début des années 1960 est un tournant dans l'histoire du placebo et son utilisation. Pourtant, l'enthousiasme qui règne à cette époque s'essouffle bien vite, alors qu'il vient d'être décrété que les essais cliniques devaient être contrôlés pour pouvoir être incorporés dans un dossier d'AMM. De ce fait, la majorité des études étant réalisées donc financées par les laboratoires pharmaceutiques, les recherches sur le placebo et son effet se sont amoindries. En effet, les industriels sont, la plupart du temps, beaucoup plus intéressés par l'activité de leurs médicaments et leur mécanisme d'action, que par l'effet placebo en lui-même. De plus, un médecin à cette époque n'utilise que rarement des thérapeutiques placebos, puisque cela va à l'encontre de son métier qui est de traiter les pathologies de ses patients par des traitements actifs. Ce manque d'intérêt généralisé fait que jusqu'à la fin du XXème siècle, on ne recense qu'une vingtaine d'études sur le placebo à proprement parler. C'est pourquoi de nombreuses idées reçues ont perduré et se sont ancrées dans l'esprit des gens, comme par exemple :

- ◇ « *Dans un traitement médicamenteux, 30 % de l'action obtenue est due à l'effet placebo.* »
- ◇ « *Une pathologie ou une douleur répondant à un placebo n'est forcément que psychogène.* »
- ◇ « *Une vraie douleur est une douleur organique pour laquelle le placebo est inefficace.* »

1.2.2 REMISE EN QUESTION ET POLEMIQUES

A partir des années 90, certains scientifiques recommencent à s'intéresser à l'effet placebo, et plus particulièrement aux études menées par Beecher. Ainsi, de 1996 à 1998, G.S. Kienle et H. Kiene décident de ré-analyser les 15 articles dont Beecher s'était servi pour quantifier l'effet placebo. Cependant, ils ne retrouvent pas les mêmes résultats. En effet selon eux, les essais utilisés n'étaient pas adaptés pour démontrer un quelconque effet placebo. Outre ce biais majeur, ils expliquent que dans chacune de ces 15 études cliniques, les résultats obtenus dans les groupes placebo peuvent tous être expliqués de manière simple et crédible, sans avoir recours à un « prétendu effet placebo thérapeutique ». Après avoir examiné quelques 800 articles sur l'effet placebo, Kienle et Kiene exposent leur théorie selon laquelle un changement d'état chez le patient induit par l'administration d'un quelconque traitement, actif ou non, peut être expliqué par de nombreux facteurs. Dans leur article de 1997 (1), ils en dressent la liste :

◇ L'évolution naturelle de la maladie :

- L'amélioration spontanée : Il est possible de guérir de nombreuses pathologies, même sans traitement. Kienle et Kiene illustre ce fait par l'une des études qui avait servi à Beecher sur le rhume. En 6 jours, les patients ayant reçu du placebo étaient guéris. Beecher a attribué cette guérison à l'effet placebo, mais il a négligé quelque chose de primordial. En l'absence de tout traitement, le temps de rétablissement des patients atteints de rhume est de 6 jours. Ce n'est donc pas un effet placebo, mais bien une amélioration spontanée. Autre exemple tout aussi parlant, celui des cystites aiguës qui restent asymptomatiques pendant plusieurs mois, et guérissent spontanément dans 50 à 70 % des cas.
- La fluctuation des symptômes : Dans des pathologies chroniques, il n'est pas rare de voir l'état d'un patient s'améliorer un jour, et empirer dès le lendemain. Or dans la plupart des études cliniques du XXème siècle, seule l'amélioration est reportée dans les résultats. C'est d'ailleurs pour cela que Beecher a faussement attribué à l'effet placebo quelque chose qui ne l'était en rien. Kienle et Kiene évoquent de nombreux exemples, notamment celui d'un essai clinique conduit sur des patients souffrant d'anxiété et d'hyper-tension, et traités de façon alternée pendant 2 semaines avec de la méphénésine (myorelaxant, principe actif du DECONTRACTYL®) puis 2 semaines avec du placebo, sur une durée d'observation totale de 16 semaines. Si 20 à 30 % des patients se sont sentis soulagés, 10 à 20 % d'entre eux ont vu leur état détérioré. Beecher, n'ayant pas pris en compte tous ces éléments, a interprété qu'un effet placebo s'était produit, à hauteur de 30 %. Or, en reprenant l'ensemble des résultats, Kienle et Kiene montrent que l'amélioration nette n'est que de 5 à 10 %. Malheureusement, ceci n'est pas la seule erreur de jugement, puisque des méprises similaires sont observables dans d'autres articles de scientifiques qui comme Beecher, ont voulu étudier l'effet placebo.
- La régression à la moyenne : Depuis le début du XXème siècle, les essais cliniques contrôlés s'appuient sur les statistiques. Des sujets sont sélectionnés selon des paramètres d'inclusion bien définis, souvent des valeurs seuils de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de taux de cholestérol, de taux d'anticorps, etc... Cependant, il existe une grande variabilité intra-individuelle pour de nombreux facteurs, à laquelle il est nécessaire de rajouter les erreurs de mesure. Prenons l'exemple de la tension.

Un patient qui vient en consultation chez son médecin a toujours une pression artérielle plus élevée qu'à son habitude, à cause notamment du stress ou de l'appréhension du diagnostic. Si une seule mesure est faite, la personne risque d'avoir une tension supérieure à sa valeur normale et être incluse à tort. Lors des visites suivantes, ses paramètres peuvent cette fois se trouver plus proches de la réalité, sans que cela ne soit dû à l'efficacité du traitement. C'est pourquoi, lorsque la moyenne est calculée pour tel ou tel groupe de patients, les patients « borderline » vont fausser les résultats en donnant l'illusion que la valeur moyenne du groupe diminue, donc que la thérapeutique testée fonctionne. Or, cette illusion d'amélioration est purement statistique. Pour éviter ce phénomène, il est donc très important au moment de l'inclusion des patients dans une étude clinique d'évaluer leurs paramètres d'intérêt plusieurs fois et d'en faire une moyenne, qui, elle, sera très proche de la valeur réelle.

- L'accoutumance : Celle-ci peut s'observer lors de l'administration répétée d'une substance, par exemple un morphinique, qui progressivement, ne va plus provoquer l'effet recherché. L'organisme s'adaptant, l'état du patient se détériore. Pour obtenir une réapparition du bénéfice du médicament, il est nécessaire d'augmenter les doses. Il ne faut donc pas confondre ce phénomène avec une absence d'activité du traitement.

L'équation « Effet thérapeutique global = Effet spécifique + Effet placebo » apparaît alors trop simple, et doit inclure ces différentes notions :

EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL =
EFFET SPECIFIQUE + GUERISON NATURELLE + EFFET PLACEBO

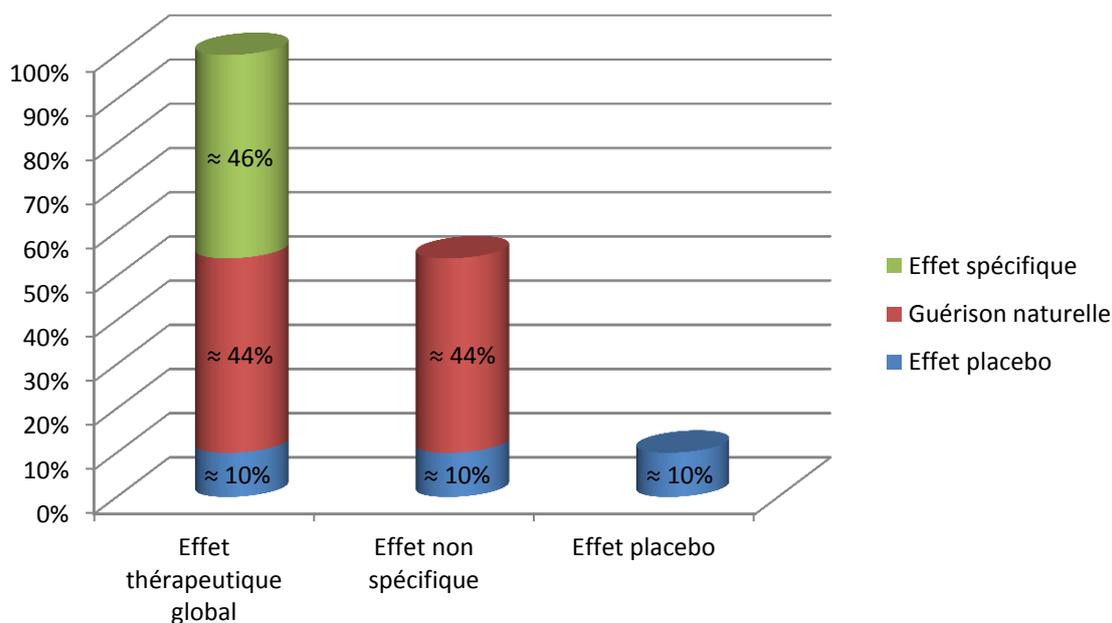


FIGURE 2 - AMELIORATION DE LA REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL

Bien que l'évolution naturelle de la maladie soit le principal facteur remettant en cause la répartition des composantes de l'effet thérapeutique global, d'autres éléments doivent également être considérés :

- ◇ La prise d'un traitement supplémentaire : Bien souvent dans les études cliniques contrôlées, la prise d'un médicament n'est pas la seule chose intervenant dans sa prise en charge. Des mesures hygiéno-diététiques sont fréquemment instaurées, et du soutien psychologique est offert à tout patient qui en éprouve le besoin. Ainsi, pour les personnes se trouvant dans le groupe placebo, une thérapeutique a bien été entreprise, sous la forme d'une thérapie de soutien. Certes, aucune substance active n'est administrée, mais le sujet n'est pas dans des conditions réellement neutres, puisqu'il y a intervention médicale tout de même. Dans les résultats de l'étude, l'amélioration de l'état de santé des patients du groupe placebo sera attribuée à l'effet placebo, alors qu'une part non négligeable provient des thérapies de soutien mises en œuvre.

- ◇ Le biais que provoque un observateur, ou effet Hawthorne : Dans les années 1920, la Western Electric Company, basée à Hawthorne dans la banlieue de Chicago, réalise une expérience sur la productivité dans ses différents ateliers en modifiant leur niveau de luminosité. Contre toute attente, tous ont augmenté leur rendement journalier, que la lumière soit augmentée, diminuée ou laissée à l'identique. Les ouvriers, par le simple fait d'être observés, ont en réalité modifié leur comportement, travaillant mieux et plus vite. Ce phénomène baptisé Hawthorne, du nom de la ville de la compagnie électrique, est observable au cours des études cliniques. Peter Kleist, membre du Royal College of Physicians, a publié en 2006 un article sur « *Quatre effets, phénomènes et paradoxes de la médecine* » (2) dans lequel il explique l'effet Hawthorne. Il écrit « *les sujets d'une étude modifient leur comportement naturel par le simple fait qu'ils savent qu'ils participent à une étude et qu'ils sont sous observation* ». Il cite notamment une étude sur des patients devant subir une opération du genou. La moitié d'entre eux ont été informés qu'ils participeraient à un essai clinique sur leur état post-opératoire, et de fait, ont ressentis moins de douleurs et de manière générale se sont sentis beaucoup mieux que les personnes de l'autre groupe, qui ont subi l'intervention sans que rien ne leur soit dit. Il en va de même si l'on considère des patients recevant un traitement actif, s'ils sont informés de leur participation à une étude, ils ressentiront plus l'effet prévu du médicament que ceux qui n'ont pas conscience de leur inclusion. De plus, si l'effet Hawthorne concerne tous les participants d'un essai clinique, cela rend la tâche plus difficile pour évaluer la supériorité d'un médicament. En effet, si une surestimation du résultat a lieu dans les groupes contrôles sous placebo ou sous substance de référence, l'efficacité du traitement testé devient très difficile à mettre en évidence, voir quasiment impossible dans certains cas. Pour éviter ce phénomène, il faudrait réaliser l'étude clinique sans que le patient ne se rende compte de rien pour d'avantage se rapprocher des conditions de la vie normale, mais la loi impose que tout sujet inclus dans un essai soit informé afin qu'il donne son consentement libre et éclairé.

- ◇ Variables de réponse non pertinentes ou discutables : Afin d'évaluer correctement l'évolution positive ou négative d'une pathologie, il faut avant toute chose définir précisément la façon dont va se traduire une amélioration et une détérioration de l'état de santé du patient. Symptôme par symptôme, paramètre biologique par paramètre biologique, tous les éléments doivent être passés en revue et quottés afin de pouvoir choisir la principale donnée à suivre. Grâce à cela, il n'est pas nécessaire de réaliser un bilan de

santé complet du malade, puisqu'une simple analyse suffit. Ainsi, l'étude clinique est moins coûteuse, mais également moins longue et pénible pour le patient. Cependant dans certains essais, les variables de réponse sont mal définies à la base, ce qui amène à des conclusions discutables, voir totalement erronées. Kienle et Kiene donne pour exemple une étude menée sur la sclérose en plaques dans laquelle le groupe placebo, bien qu'aucun changement d'ordre neurologique ne soit mis en évidence, 73% des patients ont l'impression de se sentir mieux, d'être plus forts, plus agiles et plus euphoriques. Sans faire suffisamment attention, il est possible ici d'attribuer cette modification comportementale à l'effet placebo. Or, la sclérose en plaques est une maladie neurologique auto-immune chronique qui, entre autre chose, peut provoquer des troubles psychiques parmi lesquels figure l'euphorie. Les variables de réponse de cette étude clinique ont donc mal été définis, puisque l'une d'entre elle a été classée dans l'amélioration de l'état de santé du patient, alors qu'en réalité, c'est l'inverse. De plus, un paramètre aussi subjectif que l'euphorie ne constitue pas une bonne variable de réponse de manière générale, car ce sentiment peut être influencé par de très nombreuses choses, dont l'attitude du médecin, les encouragements de la famille, etc...

◇ Le biais des patients :

- Réponse de politesse : Beaucoup de patients, lorsqu'ils ressentent une douleur, vont la minorer lorsque le médecin demande « Avez-vous mal ? Voulez-vous un calmant ? ». En effet, il persiste dans la population une idée conçue selon laquelle il ne faut pas abuser des antidouleurs, sous peine de voir se développer une accoutumance, et de devenir « accro ». Or, dans des conditions normales d'utilisation, et qui plus est sous surveillance médicale renforcée tout au long d'une étude clinique, il y a peu de risques qu'un patient devienne dépendant. Cependant, ces personnes vont demander moins d'antalgiques que les autres, et vont globalement moins se plaindre de leur état. De plus, quand un médecin tente de soigner l'un de ses patients, et que celui-ci n'est pas entièrement satisfait du résultat de son traitement, mais qu'il a fini par guérir, il ne va pas le déplorer à son docteur. Si ce dernier demande si les médicaments ont été efficaces, le malade répondra que oui. Cette exagération dans l'amélioration de l'état de santé de la personne vient du fait qu'elle ne veut en aucun cas vexer son généraliste ou son spécialiste, de peur que par la suite, sa prise en charge en soit affectée. Ceci est d'autant plus renforcé que le patient éprouve de la gratitude pour le médecin qui prend du temps et fait des efforts pour le soulager, trouver le meilleur remède possible et finalement le guérir complètement.
- Subordination expérimentale : Lors d'une étude clinique, il est fréquent que des questions soient posées au patient. Il lui est demandé de répondre le plus sincèrement possible, mais bien souvent, les personnes vont donner la réponse qu'ils croient être attendue ou être correcte. Or, il n'existe pas de bonne ou de mauvaises réponses, toutes sont utiles et vont apporter des renseignements précieux sur le traitement testé. Il est donc primordial de tout mettre en œuvre pour que les patients comprennent bien ce point. En effet, s'ils ne transmettent pas les informations réelles, les conclusions de l'étude seront fausses. Dans le meilleur des cas, les responsables de l'essai se rendront compte de ce biais, et le recommenceront en mettant cette fois l'accent sur l'information donnée au patient. Outre une perte d'argent, les résultats de l'étude devront être repoussés, tout comme l'enregistrement du dossier d'AMM du médicament et donc la possibilité de mettre sur le marché un traitement efficace qui pourrait être bénéfique pour de nombreux malades. Mais si la totalité du budget

alloué à la conduite de la recherche a été dépensé, l'étude clinique qui n'a servi à rien, puisque les résultats sont inexploitable, ne pourra être reconduite. Ceci constitue une réelle perte de chance pour les patients, qui se privent par leur comportement d'un médicament qui pourrait leur être utile. Dans le pire des cas, les responsables de l'essai ne se rendront pas compte du biais, et un traitement moins efficace que prétendu, voir inefficace, sera mis sur le marché. Là encore, le grand perdant reste le patient qui sera forcément lésé à un moment ou à un autre. Il est donc capital de recueillir auprès de lui les données réelles.

- Réponses conditionnées : Lors de certaines études cliniques, un conditionnement peut apparaître, provoquant chez les patients l'effet thérapeutique propre au médicament testé, alors qu'ils ne reçoivent que du placebo. Ce point fait d'ailleurs l'objet d'un chapitre à part entière (voir paragraphe 2.3).
- ◇ Erreur de jugement névrotique ou psychotique : Lors de l'évaluation de traitement particulier, comme le sont par exemple les neuroleptiques, il est très difficile de discerner le faux du vrai quand un patient rapporte ses observations. En effet, le malade possède une vision perturbée de la réalité. Il est donc primordial pour le médecin de se faire assister par un psychiatre, afin de pouvoir différencier l'erreur de jugement causée par la pathologie d'un réel effet thérapeutique qui, en quelques sortes, « reconnecte la personne à la réalité ».
- ◇ Le phénomène de Will Rogers : Ce phénomène se produit lorsque des essais cliniques sont menés sur plusieurs populations d'âge différent, ou bien lorsqu'une modification est apportée dans la définition même de la pathologie que l'on désire traiter. Peter Kleist (2) s'appuie sur l'exemple d'une étude américaine sur le cancer du poumon chez des femmes réparties en 2 groupes. Le premier rassemble des personnes nées entre 1970 et 1980, et le deuxième est composé de femmes plus âgées, nées entre 1950 et 1960. Si dans les 2 groupes la répartition des stades de cancer selon la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) était identique, l'amélioration apparente du pronostic ne l'était absolument pas. En effet, les techniques d'imagerie médicale ayant considérablement progressé depuis les années 80, les patientes du groupe le plus jeune ont eu la chance d'être mieux dépistées et de façon plus précoce. Petit à petit, les cliniciens ont modifié leur critère d'appartenance aux différentes classes, ce qui a conduit ces femmes plus jeunes à être placées dans des stades plus avancés du cancer. Cependant globalement, celles-ci possédaient un pronostic vital meilleur que les femmes de l'autre groupe. Ainsi, Ce glissement de classification, appelé aussi « stage migration effect », provoque donc une amélioration du pronostic des patients, sans que l'état de santé ou les paramètres de mesure ne soient modifiés. Le phénomène de Will Rogers peut également être rencontré lorsque la prévalence d'une maladie est changée à la suite d'une modification de sa définition. En effet, les Programmes de Santé Publique analysent fréquemment la population afin de mettre en évidence les facteurs de risques les plus importants, provoquant un grand nombre de pathologies graves voir mortelles, et qui auront forcément un coût pour la société. C'est pourquoi les valeurs seuil de certains paramètres sont parfois mises à jour. Ainsi, un plus grand nombre de personnes se retrouvent définis comme atteints, alors que leur état de santé n'a pas changé. Par exemple l'abaissement du taux limite de cholestérol plasmatique a engendré une augmentation du nombre d'individus présentant une hypercholestérolémie. Ces « nouveaux » malades, s'ils sont inclus dans une étude clinique, vont forcément améliorer le pronostic global moyen de

l'ensemble des sujets du groupe. Dans ces cas-là, il ne faudra pas confondre avec une efficacité du traitement.

- ◇ Report d'informations sans prise de recul ou analyse critique : Beecher et ses confrères, dans les années 1950, ont largement attribué à l'effet placebo toute amélioration de l'état des patients inclus dans les groupes ne recevant aucun traitement actif. Ce raccourci est malheureusement rentré dans les mœurs, et les scientifiques ont conclu quasiment systématiquement qu'il existait un effet placebo là où il ne trouvait pas d'explications plausibles. Cette erreur se retrouve dans bon nombre d'articles entre 1950 et 2000, jusqu'à ce que Kienle et Kiene soulignent cette méprise et dressent la liste des facteurs pouvant facilement expliquer une amélioration de la santé du patient, sans que l'effet placebo n'intervienne. Le paradoxe de Simpson joue un rôle primordial ici, puisqu'une analyse trop rapide d'une étude observationnelle non randomisée peut conduire à des résultats totalement faux. Peter Kleist explique dans son article (2) que « *selon que l'on considère le groupe global ou des sous-groupes du collectif de participants à une étude, on peut aboutir à des résultats contradictoires* ». Afin de mieux comprendre de quoi il retourne, il prend l'exemple d'une étude rétrospective de 700 cas témoins de lithiase rénale subissant une intervention chirurgicale. Le premier groupe étudié a subi, de 1972 à 1980, une chirurgie à ciel ouvert, et le deuxième, entre 1980 et 1985, une néphrolithotomie percutanée. A l'époque de l'étude (1986), il est montré que les taux de réussite pour chacune des interventions étaient respectivement de 78 % (273 cas sur 350) et 83 % (289 cas sur 350). Les scientifiques ont donc conclu que la néphrolithotomie était plus efficace. Cependant, Peter Kleist, en réexaminant les données, a décidé de prendre en compte la taille des calculs rénaux. Il a mis en évidence le fait que pour les calculs de petite taille, inférieur à 2 cm, l'intervention à ciel ouvert montrait les meilleurs résultats, avec 93 % de réussite (81 cas sur 87) contre 83 % (234 cas sur 270) pour la néphrolithotomie. Il en va de même pour les calculs de grande taille, supérieur à 2 cm, avec des taux respectifs de 73 % (192 cas sur 263) contre 69 % (55 cas sur 80). Ceci montre bien que lors des méta-analyses, l'étude de sous-groupes selon un nouveau facteur déterminant risque d'engendrer des résultats différents voir contradictoires par rapport à l'étude observationnelle de départ qui n'analyse que de façon globale. Ce phénomène est quasiment inévitable pour des essais de ce type, mais n'est pas observé lors d'études randomisées et contrôlées. Il faut donc, dans la mesure du possible, prioriser leur conduite.

L'équation « Effet thérapeutique global = Effet spécifique + Guérison naturelle + Effet placebo », définie précédemment apparaît une fois encore trop simple. E. Ernst et K. Resch, en 1995 propose une nouvelle définition (3).

$$\text{EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL} = \text{EFFET SPECIFIQUE} + \text{EFFETS NON SPECIFIQUES} + \text{EFFET PLACEBO VRAI}$$

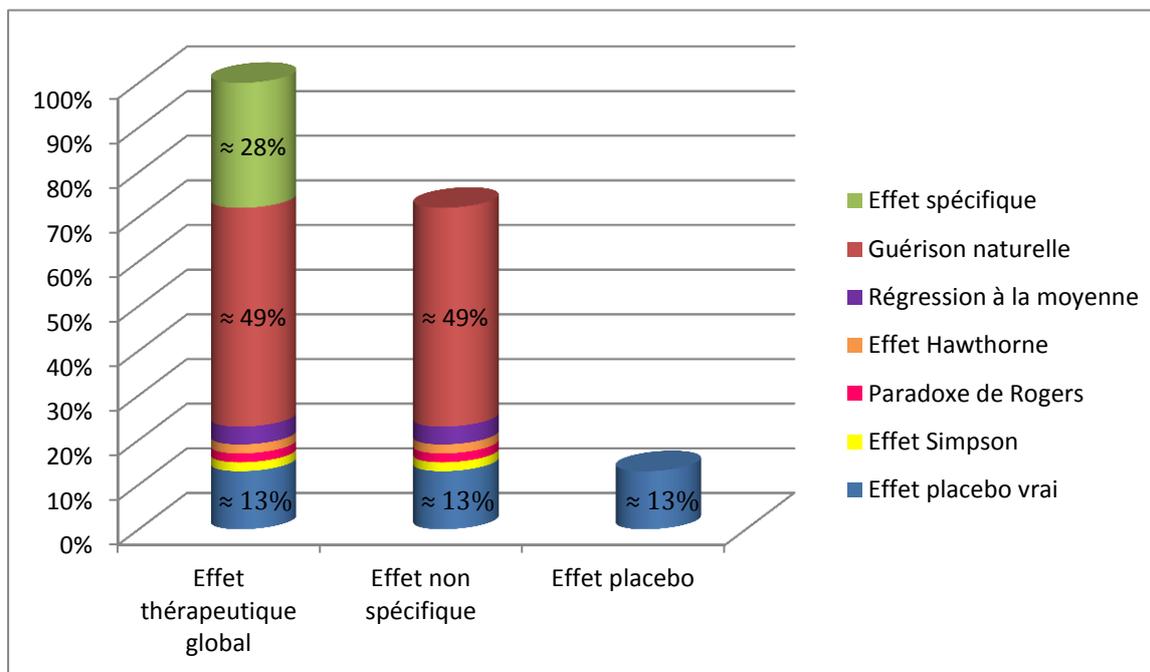


FIGURE 3 - ILLUSTRATION COMPLETE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE GLOBAL

Ernst et Resch partent du principe que l'effet placebo, tel qu'il était défini jusqu'alors, se décompose en réalité en différents éléments, appelés effets non spécifiques et cités précédemment, accompagnés ou non d'un effet placebo vrai. Ils vont donc faire la distinction entre l'effet placebo perçu et le véritable effet placebo. Grâce à cela, en comparant l'effet placebo perçu dans un groupe placebo et un groupe contrôle sans aucun traitement, il est possible de savoir si cet effet est un réel effet placebo ou non. En effet, si les résultats sont identiques dans les 2 groupes, cela implique qu'il n'existe qu'un effet non spécifique.

Pourtant, les articles de Kienle et Kiene, puis de Ernst et Resch n'ont pas provoqué l'effet escompté. Il faudra attendre la publication d'une méta-analyse par Hrobjartsson et Gotzsche en 2001 (3) pour que le monde scientifique s'intéresse de nouveau au sujet. En effet, après avoir étudié 214 études regroupant 8525 patients, ils concluent : « *Nous avons trouvé peu de preuves, en général, que les placebos aient eu des effets cliniques puissants. [...] Ils ont de petits avantages possibles dans les études qui s'appuient sur des résultats subjectifs et pour le traitement de la douleur. [...] En dehors de la mise en place d'études cliniques, il n'y a aucune justification pour l'usage de placebos.* »

Intriguée, une seconde équipe de chercheurs, Vase et al., reprennent l'étude de Hrobjartsson en 2002 (4). Ils ont décidé de la séparer en 2 méta-analyses, l'une centrée sur les essais menés sur le placebo, et l'autre axée sur les études pour un médicament comportant un groupe contrôle ne recevant aucune substance. Ce dernier groupe, souvent appelé groupe à évolution naturelle, reçoit pourtant un traitement, puisqu'il sait qu'il fait partie d'une étude clinique, et subi fréquemment des analyses médicales. Ils mettent ainsi l'accent sur un paramètre nouveau, selon lequel un effet placebo peut se manifester sans qu'aucun placebo physique ne soit administré. Ils proposent donc une nouvelle définition : « *La réponse placebo est la réduction de l'un des symptômes à la suite de la perception par le sujet des facteurs liés à l'intervention thérapeutique* ». Grâce à cela, il convient de bien distinguer l'effet placebo **vrai**, de l'effet **mesuré sur le groupe placebo** et de l'effet **du placebo**.

1.2.3 DEFINITION ACTUELLE DU PLACEBO ET DE L'EFFET PLACEBO

Grâce à toutes ces polémiques autour de l'effet placebo, les scientifiques s'intéressèrent de nouveau au sujet. Mais la définition, bien que mieux déterminée, reste tout de même assez complexe. C'est pourquoi il est nécessaire de différencier 2 situations distinctes, à savoir si l'on se trouve dans le cas d'une étude clinique contrôlée évaluant l'efficacité d'un médicament, ou bien si l'on est dans le cadre clinique quotidien. En effet cela change bien des choses, puisque dans un essai, seul l'effet spécifique du traitement compte. L'effet non spécifique, composé entre autre de la guérison naturelle de la maladie, des différents biais et de l'effet placebo vrai, ne constitue pas une donnée importante pour les conclusions de l'étude.

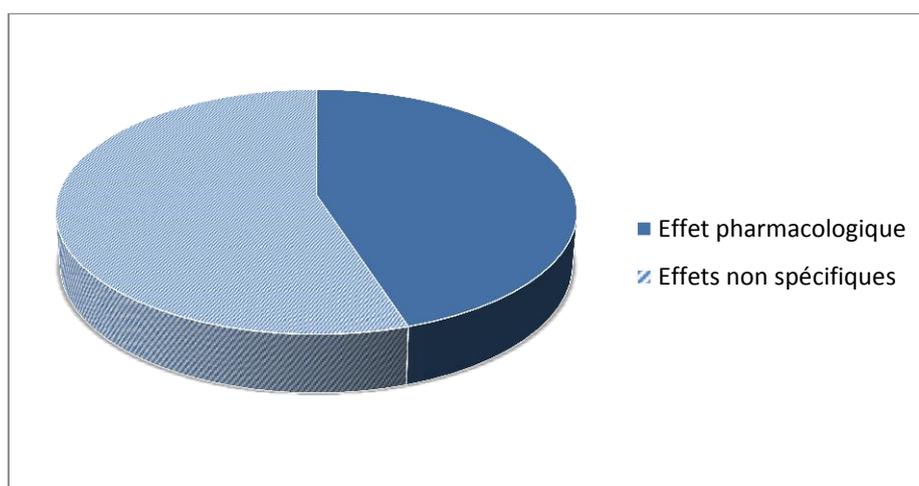


FIGURE 4 - EFFET CONSTATE DANS LE CADRE D'UNE ETUDE CLINIQUE

En revanche dans la pratique clinique courante, tous les éléments doivent être pris en compte, puisque les effets non spécifiques ont globalement autant de poids que l'effet pharmacologique du traitement prescrit, et ne doivent en aucun cas être négligés.

A l'heure actuelle, la plupart des termes possèdent une définition compréhensible :

- ◇ Le placebo est une substance inerte, une préparation dépourvue de tout principe actif, qui est utilisée en lieu et place d'un médicament actif, dans le but de provoquer un effet dit placebo. Ainsi, le médicament placebo doit avoir l'apparence, le goût et l'odeur du traitement qu'il est destiné à imiter. Si la prescription d'un tel remède est éthiquement discutable, son utilisation dans les études cliniques contrôlées est devenue quasiment indispensable.
- ◇ L'effet du placebo se produit quand, dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, un médicament placebo est administré. Si la condition d'aveugle est bien tenue, le patient ne saura pas s'il reçoit un actif ou un placebo. Ce doute permanent entretient l'espoir d'obtenir l'actif, ce qui est responsable d'un certain effet psychologique chez le sujet, se traduisant par un effet physiologique réel.

- ◇ L'effet mesuré sur le groupe placebo n'est évidemment observable que lors d'une étude clinique contrôlée, dans laquelle au moins deux groupes de patients sont constitués, l'un recevant le médicament actif, l'autre le placebo. Le suivi médical de chacun d'eux permet d'évaluer l'effet thérapeutique global ressenti par les patients du groupe actif, et l'effet non spécifique chez ceux du groupe placebo. Grâce à cela, une simple soustraction permet de déterminer l'effet spécifique du médicament actif.

- ◇ L'effet placebo vrai se manifeste aussi bien lors des études cliniques que dans la pratique courante de la médecine. Il intervient lorsqu'un traitement, qu'il soit actif ou placebo, est administré au patient. En effet, celui-ci ressent les bénéfices de l'effet thérapeutique global, c'est-à-dire de l'effet spécifique de la substance, qui est nul dans le cas d'un placebo, accompagné de l'effet non spécifique dans lequel on retrouve l'effet placebo vrai. Pour illustrer ceci, le médecin Martin Winkler explique : « *Quand, affligé d'un terrible mal de crâne, vous avalez deux comprimés d'aspirine, si vous vous sentez déjà mieux au bout de dix minutes, ce n'est pas parce que l'aspirine fait déjà son effet, car elle est encore dans votre estomac, mais grâce à l'effet placebo* ». L'effet placebo vrai est également appelé effet contextuel, puisque son intensité est fonction du contexte dans lequel le traitement est donné au patient. Le « rituel thérapeutique » est très important ici, puisque la personne se fait une idée de l'efficacité du médicament rien qu'en le voyant. Par exemple, un traitement par voie parentérale est souvent jugé plus efficace qu'un autre par voie orale, tout comme un médicament au nom savant, avec un prix élevé, ou encore un design élaboré. Viennent ensuite les conditions environnementales du patient, et plus particulièrement les personnes de son entourage, qui lui livreront leurs impressions ou leurs expériences du traitement ou un plus ou moins équivalent. Bien évidemment, le lieu de la prise en charge est très important, puisque des soins réalisés à l'hôpital paraissent aussitôt plus sérieux et plus efficaces que ceux réalisés à la maison. Enfin la relation médecin patient est l'enjeu majeur de tout bon traitement, car un clinicien attentif et soucieux de l'amélioration de santé de son malade met celui-ci beaucoup plus en confiance. De plus, la personne croit davantage en l'efficacité de son traitement lorsque son médecin en est également convaincu et l'exprime, ce qui accélère nettement le processus de guérison. Deux types de mécanismes interviennent pour engendrer et entretenir cet effet placebo. Le premier est psychologique et regroupe différentes notions parmi lesquelles se trouve l'attente du résultat, la suggestion verbale, le conditionnement, et l'environnement du patient. Le second est neurobiologique, et fait intervenir les sécrétions d'opioïdes endogènes et de neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. L'ensemble de ces mécanismes fait d'ailleurs l'objet d'un développement complet en partie 2.

1.3 PLACEBO ET ETUDES CLINIQUES

1.3.1 ASPECT REGLEMENTAIRE D'UNE ETUDE CLINIQUE

La recherche clinique est une activité médicale menée sur l'être humain visant à améliorer la connaissance d'une maladie ou d'une thérapeutique. Pour ce faire, il est nécessaire de conduire des études cliniques qui permettent d'évaluer l'impact d'un médicament, d'un dispositif médical ou de toute autre intervention d'ordre médical sur l'homme. Par conséquent, toute expérimentation doit être menée dans des conditions qui assurent le respect des droits du participant.

Comme bien souvent, les avancés réglementaires font suite à des accidents graves. En 1937, le laboratoire américain S.E. Massengill Company commercialise un nouveau médicament, l'ELIXIR SULFANILAMIDE®. Cette préparation renfermant du diéthylène glycol en qualité de solvant, a provoqué une centaine de morts en 15 jours. En effet, cette substance est un poison mortel, qui était pourtant bien connu comme tel à l'époque. La FDA (Food and Drug Administration), est intervenue immédiatement, et a procédé à un rappel de lot massif. Le responsable du laboratoire tente alors de se défendre en disant que la demande de commercialisation avait été faite et approuvée selon les règles en vigueur, et que les effets secondaires apparus étaient imprévisibles. Selon lui, sa responsabilité n'est pas engagée, mais les autorités en décident autrement et le condamne. Cependant, dès 1938, le Congrès américain vote la loi « *Food, Drug and Cosmetics* » qui oblige les laboratoires à effectuer des essais de sécurité sur les animaux pour tout nouveau médicament élaboré, et à soumettre les résultats à la FDA avant d'être autorisé à la commercialisation.

Le désastre de la thalidomide a malheureusement contribué aussi à l'amélioration de l'évaluation des médicaments. En effet, cette substance commercialisée dès 1957 comme hypnotique est responsable de la naissance de 12.000 enfants atteints de malformations sévères, parmi lesquelles l'amélie (absence de membres), l'ectromélie (absence de l'extrémité du membre), la phocomélie (réduction du segment intermédiaire). On estime que sur 10 enfants présentant ce genre de malformations, 9 sont nés d'une mère ayant pris de la thalidomide pendant leur grossesse. En 1962, le médicament est retiré du marché pays par pays, et le scandale amène aussitôt les autorités à créer de nouvelles lois. Ainsi, un amendement est voté par le Congrès américain à propos de la loi « *Food, Drug and Cosmetics* », afin de rendre obligatoire l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de tout médicament avant son autorisation de mise sur le marché. En Europe, la *directive 65/65/CEE* (5) est adoptée le 26 janvier 1965, et impose qu'avant commercialisation, tout nouveau médicament obtienne une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) après évaluation des données physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, et ce, dans tous les pays de la Communauté Européenne.

Au cours de l'histoire, certains essais cliniques se sont déroulés de manière inacceptable, notamment lors de la Seconde Guerre Mondiale avec les « Nuremberg trials » réalisés par les Nazis, ceux réalisés en Chine sur des prisonniers sans leur consentement, ou encore ceux effectués sur des afro-américains entre 1932 et 1972, à qui aucun traitement contre la syphilis ne fut administré afin d'étudier l'évolution naturelle de la pathologie. C'est pourquoi en 1964, l'Association Médicale Mondiale élabore la *Déclaration d'Helsinki* (6), document officiel qui expose « *un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres*

humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables », et qui est régulièrement mise à jour. Grâce à ce texte, les différentes agences réglementaires ont incorporé dans leur propre législation des articles concernant l'éthique et la protection des participants d'une étude clinique.

Le 20 décembre 1988, la France instaure la *loi n°88-1138* relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Plus connue sous le nom de *loi Huriet* ou *loi Huriet-Sérusclat*, elle indique que le patient doit recevoir une information complète et compréhensible sur le projet de recherche, au moyen d'un exposé oral et d'un document écrit remis en fin d'entretien. Après un délai de réflexion suffisant, la personne donne son consentement libre et éclairé, c'est-à-dire qu'elle affirme avoir pris la décision de participer à l'essai en toute liberté et toute connaissance de cause. De plus, si le patient ne peut décider seul (enfants, déficients mentaux, etc...), la loi prévoit de recueillir le consentement d'autres personnes, comme un tuteur légal, un parent, etc... Ainsi, le malade est au cœur des préoccupations. Le Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) a ainsi été constitué à la suite de la *loi Huriet*.

En 2001, le Parlement Européen rédige la *directive 2001/20/CE* afin d'harmoniser les législations européennes au sujet des essais cliniques de médicaments à usage humain. Par la loi du 9 août 2004 relatif à la recherche biomédicale chez l'homme, le CCPPRB devient le Comité de Protection des Personnes (CPP) et n'est plus du tout consultatif comme l'était son prédécesseur. En effet, avant de démarrer une étude clinique, le CPP et l'AFSSAPS doivent tous deux évaluer la pertinence, la conception et la méthodologie de l'essai, ainsi que la balance bénéfices / risques pour le patient qui s'y prête, afin d'autoriser ou non la conduite de la recherche clinique. De plus la *directive 2001/20/CE* a permis de mettre à jour l'un des documents opposables, les *Bonnes Pratiques Cliniques* (BPC). Celles-ci regroupent un ensemble d'exigences de qualité qui doivent être respectées tout au long de l'étude, de sa conception à sa mise en place, en passant par le recueil des données et leur analyse. Le but est de garantir la sécurité, la protection des personnes et de leurs droits, la confidentialité des données à caractère personnel et la crédibilité des résultats. Le 24 novembre 2006, le directeur de l'AFSSAPS publie au Journal Officiel la « *décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* » (7). Ce texte définit de manière plus précise les rôles et les responsabilités qui incombent à tous les intervenants de la recherche, que ce soit le promoteur, c'est-à-dire la personne physique ou morale prenant l'initiative de l'étude clinique, l'investigateur, c'est-à-dire la personne qui dirige et surveille le déroulement de l'essai, ou toute autre personne.

Grâce à tout cet arsenal réglementaire, le patient se trouve assez bien protégé. Cependant, il est impératif que son inclusion se déroule en trois temps :

- ◇ L'information : que la personne soit volontaire ou non, le médecin doit lui livrer une information complète, qui débute par un entretien au cours duquel tous les aspects de la recherche doivent être abordés. Il est nécessaire d'exposer de manière claire et compréhensible l'objectif, la durée, le nombre de visites, le traitement et les risques de l'essai. Le clinicien doit veiller à ce que la personne comprenne bien ce à quoi elle va se soumettre. Ensuite, un livret est remis au patient, afin qu'il puisse reprendre toutes ces informations à tête reposée, en compagnie de ses proches s'il le souhaite. A l'intérieur se trouvent un lexique des mots compliqués, des schémas, un calendrier résumant le

déroulement de l'étude, ainsi que toutes les informations délivrées par le médecin auparavant.

- ◇ La réflexion : La personne doit comprendre ce qu'elle choisit. En effet, elle peut recevoir un traitement actif ou un placebo, pourrait voir apparaître des effets secondaires non prévus, et devra se rendre à l'hôpital de manière répétée pendant tout le temps de l'étude. Toutes ces contraintes doivent bien évidemment être compatibles avec la vie quotidienne du patient, sous peine de le voir arrêter l'essai en cours, ce qui serait préjudiciable pour la recherche.

- ◇ La décision : Après s'être assuré que la personne possède toutes ses facultés et comprend bien ce qui lui est proposé, le médecin recueille sa décision. Si celle-ci décide de participer à l'étude, elle devra apposer sa signature à la fin du livret d'information qui lui avait été remis. Ceci constitue la preuve du consentement du patient. Il lui sera alors remis une carte de participation regroupant toutes les informations nécessaires en cas d'accident ou de maladie, que la personne devra porter sur elle à chaque instant. En revanche, si le patient refuse de participer à l'étude, le médecin est dans l'obligation de respecter sa décision, sans qu'il ne doive se justifier. De plus, il lui est assuré qu'il continuera à être pris en charge dans les meilleures conditions possibles, sans aucun préjudice.

1.3.2 DIFFERENTS TYPES D'ETUDES CLINIQUES AVEC PLACEBO

Lorsqu'un promoteur décide de réaliser une étude clinique, il doit choisir le type d'essai qu'il souhaite mettre en œuvre. Ce choix ne se fait pas au hasard. En effet, il est dirigé par le type de réponse à obtenir et par les données scientifiques connues à propos du médicament à tester. Ainsi, il existe plusieurs types d'études cliniques :

- ◇ Les études observationnelles sont basées sur un protocole qui ne prévoit dans son plan expérimental ni administration de médicaments ni suivi médical supplémentaire. Comme à leur habitude les personnes malades vont se rendre chez leur médecin afin que celui-ci leur donne un traitement efficace. Les patients, sous réserve d'être compliants, vont normalement voir leur état de santé s'améliorer. Le clinicien effectue un suivi régulier de son patient, et inscrit les données dans son dossier médical. C'est une fois que toute la prise en charge a été réalisée que les investigateurs de l'essai interviennent. Ces derniers contactent alors les médecins, afin d'obtenir, après le consentement des patients, les informations qui les intéressent. En effet, leur but est de mettre en évidence, après la commercialisation du médicament et son utilisation en condition « réelle », la variation du risque de survenue d'évènements, aussi bien favorables que défavorables. Cette réévaluation continue du rapport bénéfice / risque n'est possible qu'après avoir calculé le nombre de patients nécessaires pour pouvoir détecter la variation. Les personnes incluses ne doivent pas être sélectionnées selon des paramètres préétablis, car ils doivent être représentatifs de la population susceptible de bénéficier du médicament. Mais ces études n'ont qu'un intérêt limité, puisqu'elles permettent uniquement de reconsidérer l'intérêt d'un médicament, sans pouvoir trouver de nouvelles indications ou de meilleurs schémas thérapeutiques. De plus, les conditions d'administration ne sont pas standardisées, ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats. Enfin, les critères de jugement restent globaux afin de pouvoir utiliser les données de chaque patient recruté.
- ◇ Les études interventionnelles sont beaucoup plus complexes. Les investigateurs commencent par recruter un certain nombre de patients selon des critères d'inclusion bien définis. Puis, conformément au protocole et au plan expérimental, les personnes vont recevoir un traitement et subir des analyses médicales afin d'évaluer les propriétés du médicament testé. Il existe différents types d'études interventionnelles selon :
 - Le plan expérimental adopté :
 - * L'essai peut être non contrôlé, c'est-à-dire ne faire appel qu'à un seul groupe de patients à qui le même médicament est attribué. Il peut également être contrôlé grâce à un groupe placebo, recevant une substance inactive mais selon le même plan d'administration et d'analyse que le groupe actif. Le problème de ce type d'étude est la non-randomisation des sujets, ce qui conduit à un problème éthique majeur. Il existe donc des essais contrôlés randomisés qui se base sur au moins 2 groupes de patients, l'un recevant un traitement actif, le second un placebo. A la différence d'un simple essai contrôlé, les personnes sont réparties dans chacun des groupes de manière totalement aléatoire, le plus souvent à l'aide d'un programme informatique.
 - * Si le patient est informé de la nature de la substance qui lui est administrée, l'essai est dit ouvert. En revanche, s'il l'ignore, l'étude est en aveugle. Il existe

également le cas où ni le sujet ni le médecin ne sont au courant de l'identité de la substance donnée. On parle alors d'essai en double aveugle.

- ✖ Un essai contrôlé randomisé peut se dérouler de 2 manières différentes. En effet, soit le traitement attribué à chacun des groupes reste identique du début à la fin de l'étude, celle-ci est alors définie comme étant parallèle ; soit les traitements sont inversés pour chacun des groupes en cours d'essai, et l'étude sera qualifiée de croisée. Concrètement, le médicament A puis B est donné au 1^{er} groupe, tandis que le second reçoit le B puis le A.
- L'objectif visé :
 - ✖ Une étude clinique sur un nouveau médicament est toujours dans un premier temps explicative, c'est-à-dire qu'elle va suivre un plan d'expérience rigoureux dans lequel les patients sont recrutés selon des critères d'inclusion bien précis, les traitements et les analyses médicales sont optimisés et standardisés. Le but est de mesurer l'efficacité d'un traitement et d'en expliquer le mécanisme d'action. Par la suite, il est nécessaire d'évaluer le bénéfice qu'apporte ce traitement en conditions réelles de prise en charge. L'étude est alors dite pragmatique, les personnes sont sélectionnées selon des critères beaucoup moins restrictifs, les conditions générales de traitement et de suivi sont le plus proches possible de la vie de tous les jours. Le but est d'être le plus représentatif possible des circonstances normales afin de valider la pratique médicale préconisée pour cette thérapeutique.
 - ✖ Un essai clinique peut soit être prospectif et inclure des patients spécifiquement pour cette étude, soit être rétrospectif et utiliser les données de patients ayant pris le traitement d'intérêt avant le début de l'étude.
 - ✖ Une étude clinique sur un nouveau médicament vise le plus souvent à déterminer son efficacité. Pourtant, il existe d'autres types d'essais qui peuvent se rajouter pour consolider les connaissances de la thérapeutique en question. Ainsi, une étude peut aussi être centrée sur la tolérance, les conséquences pour la qualité de vie du patient ou les enjeux pharmaco-économiques.
 - ✖ La finalité d'une étude clinique sur un nouveau médicament est d'être enregistrée afin qu'une AMM lui soit délivrée. Mais l'essai peut également être à visée marketing, c'est-à-dire réalisé dans le but de développer de nouvelles indications ou de faire de la publicité pour le laboratoire et son traitement sans pour autant le promouvoir officiellement.
- La substance contrôlée utilisée : Une étude clinique contrôlée compare toujours le médicament d'intérêt avec une autre substance. Si la pathologie visée est d'ordinaire prise en charge par un autre traitement, l'essai est dit contrôlé contre un produit de référence. En revanche, s'il n'en existe pas, l'étude est réalisée contre un placebo.
- Le résultat attendu (**FIGURE 5**) : L'objectif principal d'un essai peut être de démontrer que le traitement étudié est plus efficace que les produits concurrents. Dans ce cas, il est réalisé une étude de supériorité, considérée comme l'étalon-or des études par les autorités. En effet, les erreurs méthodologiques conduisent à une diminution des différences, ce qui implique que la démonstration de la supériorité devient moins évidente, voire impossible. Ainsi, ce type d'essai impose un respect total des principes

de qualité, et permet de conclure de façon quasi certaine que toute différence significative retrouvée est une vraie différence. En revanche, si le laboratoire pharmaceutique souhaite simplement démontrer que leur produit est équivalent à un médicament de référence, alors il demande la réalisation d'une étude d'équivalence. Mais il faut alors que la différence observée, plus ou moins son intervalle de confiance de 95 %, soit comprise entre les bornes d'équivalence définies. Ce type d'essai est rarement utilisé, au profit d'étude de non-infériorité, plus simple de mise en œuvre. En effet, le traitement évalué peut avoir une efficacité équivalente ou supérieure à celle du traitement de référence. Pour apprécier ce point, la borne inférieure de l'intervalle de confiance ne doit pas être inférieure à la borne de non infériorité fixée. Ces deux types d'essai sont en forte augmentation, puisqu'il existe souvent pour les pathologies courantes des traitements efficaces. De plus, les études centrées sur la tolérance, la qualité de vie du patient ou les enjeux pharmaco-économiques supposent que l'efficacité des thérapeutiques comparées est équivalente.

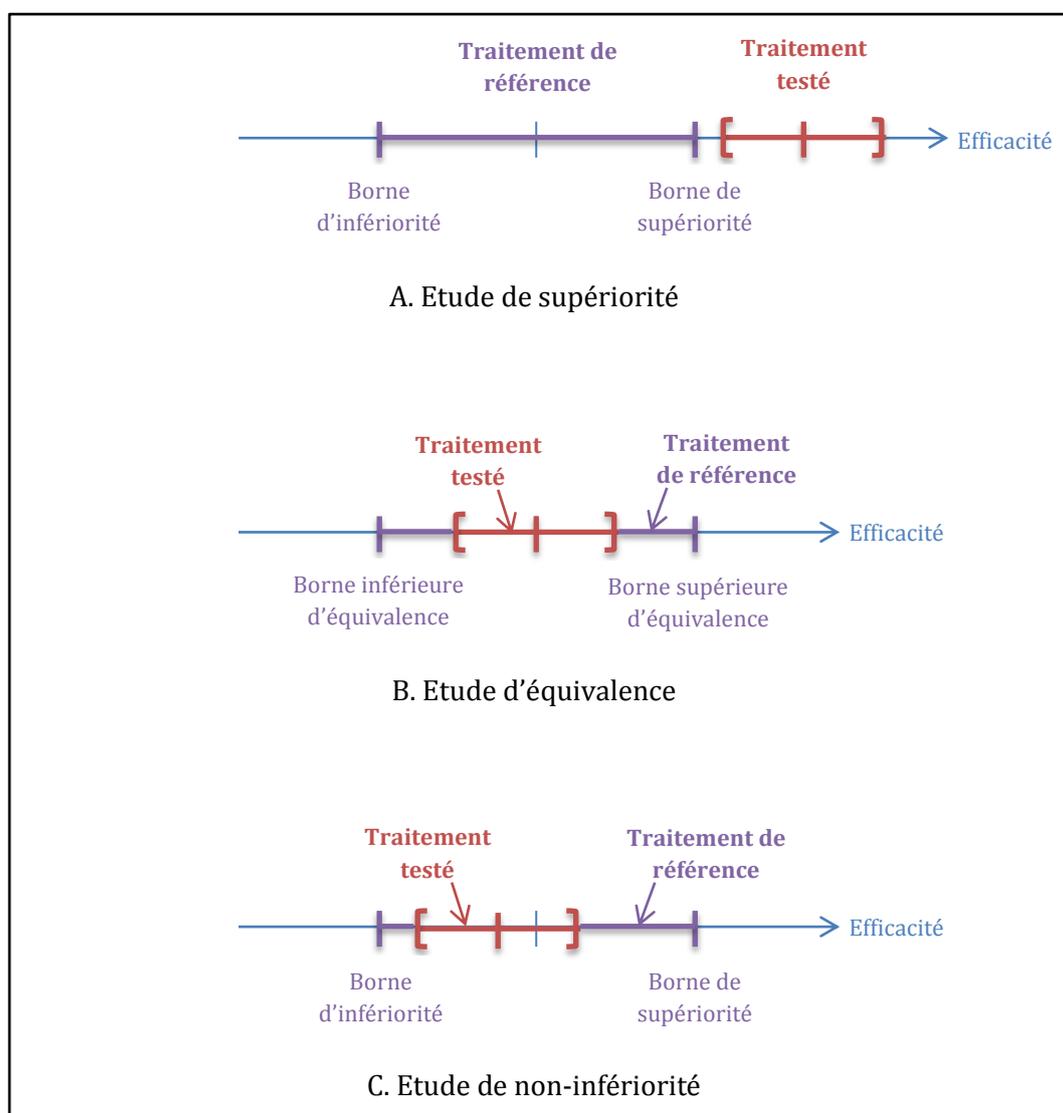


FIGURE 5 - DIFFERENTS TYPES D'ETUDES CLINIQUES

Une étude clinique ne se limite pas à une seule caractéristique. En effet, elle prend le plus souvent un élément de chaque catégorie afin de s'adapter le mieux possible à ce qui est attendu et aux ressources disponibles. Certains essais sont devenus de grands classiques, comme par exemple l'essai croisé randomisé en double-aveugle, dans lequel chaque patient reçoit le traitement actif et le traitement de contrôle (référence ou placebo) et se sert à lui-même d'autocontrôle. L'ordre d'administration des 2 substances est tiré au sort. Ce type d'étude présente l'avantage non négligeable de limiter la variabilité des réactions individuelles et de réduire le nombre de patients à recruter. En revanche, un effet séquence peut apparaître suivant l'ordre de prise des produits. Si un médicament actif (substance testée ou de référence) a été donné en premier, il peut subsister une rémanence de l'effet au moment où le patient prend le second produit. Dans ce cas de figure, le protocole expérimental doit prévoir une phase transitoire entre les 2 traitements, pendant laquelle il est administré au patient soit un placebo, soit rien du tout. Sous réserve que cette période soit suffisamment longue, l'organisme a le temps de se « purger » correctement. Il existe une variante d'étude clinique dans laquelle cet effet est recherché. En effet, pour simuler les prises en charge de maladies chroniques comportant des variations de symptômes et des rechutes, il peut être instauré une alternance de phase de traitement actif avec des phases placebo, toujours de manière croisée, randomisée et double-aveugle.

L'utilisation d'un placebo peut également être utile avant le début réel d'une étude clinique. Si cela est possible, il est intéressant d'éliminer toute trace du traitement que les personnes avaient l'habitude de prendre pour traiter leur pathologie. Pour ce faire et si l'état du patient n'est pas mis en danger, une période sans aucun médicament ou avec un placebo est entreprise pendant une durée déterminée. Cette méthode permet aussi de mettre en évidence des hyper-répondeurs à l'effet placebo, qui seront de ce fait exclus de l'étude pour ne pas fausser les résultats. La dernière variante est l'utilisation du placebo en fin d'étude après avoir administré aux sujets le traitement à évaluer, dans le but d'identifier une éventuelle accoutumance à l'origine d'un effet de sevrage.

Le plus souvent à l'heure actuelle, les nouveaux médicaments sont comparés à des produits de référence. Cependant, les modalités d'administration peuvent être différentes, avec par exemple le comprimé A à prendre le matin, et le B matin et soir. Ainsi, pour ne pas lever le voile sur l'identité de chaque composé et respecter la condition de double-aveugle, un comprimé placebo est donné, dans l'exemple, le soir pour les patients du groupe A. Ce type d'étude est nommé double simulation ou double feinte.

Certains essais cliniques, malgré le fait qu'ils permettent d'obtenir de bons résultats scientifiques, ne sont pas éthiques. L'un d'entre eux est le « Balanced Placebo Design » basé sur l'évaluation de 2 groupes de patients, l'un recevant un produit actif l'autre un placebo. A la moitié de chacun des groupes est donnée la vérité concernant l'identité de la substance qui leur est administrée, et à l'autre moitié, il leur est dit qu'ils n'ont que le placebo s'ils ont l'actif, et inversement. Par cette méthode, il est possible de déterminer l'effet thérapeutique réel du médicament grâce au groupe recevant l'actif, mais ayant eu la fausse information de n'avoir reçu que du placebo. Le véritable effet placebo est également apprécié par l'étude des patients recevant le placebo tout en croyant prendre l'actif. Mais la déception des sujets est trop grande une fois le voile levé pour que ce type d'essai soit utilisé en pratique. Un autre exemple de ce type d'étude non éthique est celui de la méthode du « Traitement caché ou secret », dans lequel des malades reçoivent une thérapeutique sans qu'ils n'en soient informés. Si l'effet

thérapeutique peut être évalué sans que n'interviennent les attentes du patient, cette pratique est totalement inacceptable.

En revanche, il existe des essais pour lesquels l'accord du patient est impossible à recueillir avant l'inclusion, de même que l'avis de ses proches. En effet, lors de l'évaluation de l'effet thérapeutique d'un traitement lors de la prise en charge d'un traumatisme crânien par exemple, la personne est généralement amenée à l'hôpital par les secours. Inconsciente et seule, la décision de l'inclure ou non dans l'étude doit être prise sans attendre, afin de ne pas laisser le patient sans soins. La question primordiale ici est de savoir si le médecin doit attendre le consentement de la famille, ou bien décider lui-même et informer le patient dès son réveil. Il a donc été rédigé dans la Déclaration d'Helsinki un texte en ce sens :

« La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire de la population sur laquelle porte cette recherche. Dans de telles circonstances, le médecin devrait solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut être retardée, l'étude peut être lancée sans le consentement éclairé. Le cas échéant, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et l'étude doit être approuvée par un comité d'éthique de la recherche. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche devrait, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal. »

Certaines méthodologies d'études cliniques intéressantes se développent à l'heure actuelle. Leurs résultats sont encourageants, mais des améliorations sont nécessaires pour que leur utilisation soit approuvée par les autorités. L'une d'entre elle est un essai dans lequel il est proposé au sujet de choisir entre 2 comprimés, l'un actif l'autre placebo. Selon l'effet que ce dernier ressent, il peut, lorsqu'on lui présente à nouveau les produits, décider de continuer avec le même, ou bien tester l'autre. Le comportement des personnes, qui sont bien au courant que seul l'un des deux comprimés est actif, permet d'évaluer l'efficacité du traitement sans avoir recours à des analyses médicales, ce qui est moins contraignant pour le patient. De plus, son choix se fait en toute connaissance de cause, ce qui permet d'éviter le problème d'éthique entourant l'utilisation d'un placebo.

1.3.3 REALISATION D'UN TRAITEMENT PLACEBO

La majorité des études cliniques réalisées à ce jour concernent l'évaluation d'un médicament, qu'il soit nouveau ou simplement testé pour de nouvelles indications, posologies, etc... Dans la majorité des cas, ces essais ne sont contrôlés par placebo ou substance de référence qu'à partir de la phase IIb (voir **Annexe A** concernant le déroulement d'une étude clinique). Il est donc nécessaire de camoufler l'identité des traitements. Souvent, dans le cadre d'étude contre référence, les laboratoires pharmaceutiques décident d'effectuer un masquage, c'est-à-dire que les comprimés du produit à tester et ceux du produit de référence sont insérés dans des gélules opaques et calées à l'aide de lactose. En ce qui concerne le placebo, il faut procéder à un développement et une production. Pour cela, revenons à la définition même du placebo : *« Le placebo est une substance inerte, une préparation dépourvue de tout principe actif, qui est utilisée en lieu et place d'un médicament actif, dans le but de provoquer un effet dit placebo. Ainsi, le médicament placebo doit avoir l'apparence, le goût et l'odeur du traitement qu'il est destiné à imiter. »*

Comme il n'est pas possible de créer un comprimé composé de « rien », il est nécessaire de trouver une substance qui n'est aucune activité thérapeutique, mais avec laquelle les galénistes soient capables de travailler pour formuler une forme pharmaceutique adéquate. Trouver une telle matière s'avère être une tâche très compliquée, comme il est expliqué dans le paragraphe 1.2.1.

Il est également primordial que l'aspect, la forme, la couleur, l'odeur et le goût soient strictement identiques pour tous les traitements comparés, afin d'éviter tous biais. Bien souvent à ce stade du développement, la formulation galénique est terminée, ou tout au moins très avancée. De plus, toutes les caractéristiques d'ordre « esthétique » fixées par les équipes du marketing ont été intégrées. Certaines difficultés peuvent donc intervenir pour fabriquer un placebo en tout point identique au médicament, d'autant plus que ce dernier comporte des spécificités. En effet, s'il est assez facile de produire un comprimé rond, blanc, sans pelliculage ni inscription comme le LUMIRELAX® (voir **FIGURE 6**), il est beaucoup plus compliqué de réaliser un comprimé pelliculé dont la couleur est typique. Le SPASFON® par exemple, possède un pelliculage comportant du dioxyde de titane (E171) pour le rendre opaque, et de l'érythrosine (E127) qui confère au comprimé sa couleur rose caractéristique. La difficulté augmente si une inscription est imprimée par jet d'encre sur le pelliculage, comme pour l'ADVIL®. Généralement, l'usage d'une marque figurative sur un comprimé, telle que sa couleur, sa forme et plus globalement son aspect général, permet au laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament d'être connu et reconnu par le grand public. Pour exemple, les comprimés de VIAGRA® en losange bleu ou ceux de NARAMIG® en triangle vert sont reconnaissables, sans même voir le conditionnement secondaire, primaire ou même le nom. Mais dans ces cas-là, la fabrication d'un placebo se complique, puisqu'au-delà de la difficulté de formulation pour obtenir un comprimé parfaitement identique, un problème réglementaire se pose. En effet, la marque figurative est protégée, et il est impossible de fabriquer un médicament, même placebo, utilisant les mêmes codes esthétiques. C'est pourquoi le masquage est de plus en plus utilisé. Ainsi, l'anonymat du traitement est conservé. En revanche, certains médicaments comme LEXOMIL® ou PREVISCAN® offrent la possibilité d'adapter la posologie grâce à un système de sécabilité particulier, et surtout breveté, ce qui empêche non seulement la contrefaçon, mais également la fabrication de placebo.



FIGURE 6 - EXEMPLE DE COMPRIMES

Certains traitements provoquent des effets secondaires remarquables. Ainsi, les patients qui présentent ces désagréments savent aussitôt qu'ils reçoivent le médicament, alors que ceux qui n'ont rien peuvent penser que le placebo leur est administré. C'est pourquoi, il serait intéressant de développer des substances placebos capables de mimer les effets indésirables des médicaments en comparaison desquels ils sont utilisés, mais sans pour autant induire d'effet thérapeutique « positif ». Bien que séduisante cette hypothèse reste pour l'heure impossible à réaliser.

Les études cliniques ne se limitent pas seulement aux traitements pharmaceutiques sous toutes leurs formes. Elles peuvent également être appliquées dans d'autres domaines, afin d'évaluer l'efficacité d'autres thérapeutiques. Il faut alors imaginer des méthodes placebos utilisables, ce qui n'est pas chose aisée. Prenons l'exemple simple d'une intervention chirurgicale. Son placebo consiste en la réalisation d'une incision superficielle afin de faire croire au patient qu'il a bien été ouvert et opéré. Cependant, cette démarche n'est possible que si l'intervention n'est pas vitale pour la personne. Dans le cas contraire, le chirurgien serait confronté à un grave problème éthique. Or, qui souhaite subir une opération et se soumettre aux risques de l'anesthésie si ce n'est pas indispensable ?

Afin de trouver des méthodes placebos pour les thérapies de soutien, il est primordial de faire preuve d'ingéniosité. L'acupuncture est basée sur l'utilisation d'aiguilles stériles que l'acupuncteur vient implanter dans la peau en des points du corps bien spécifiques. La médecine traditionnelle chinoise enseigne qu'il existe 20 méridiens, regroupant plus de 360 points d'acupuncture répartis sur l'ensemble du corps humain. Le traitement de certains de ces points à l'aiguille permet de soulager le patient d'un mal, comme le montre la **FIGURE 7**.

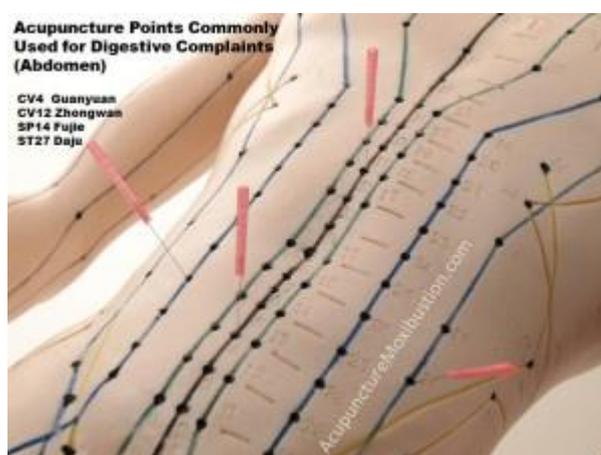


FIGURE 7 - TRAITEMENT DE DOULEURS DIGESTIVES PAR ACUPUNCTURE

Réaliser une méthode placebo de l'acupuncture consiste donc en l'utilisation d'aiguilles de manière très superficielle, et à des endroits ne correspondant à aucun point énergétique.

En revanche, certaines thérapies de soutien ne peuvent être évaluées par rapport à un placebo, comme par exemple les massages.

2 L'EFFET PLACEBO : UNE EXPLICATION SCIENTIFIQUE

2.1 LES FACTEURS EMOTIONNELS AUX COMMANDES DE L'ATTENTE DU RESULTAT

Lorsqu'un patient prend un traitement, deux phénomènes s'enclenchent aussitôt. Le premier est le désir de soulagement de son mal, ou en d'autre terme, l'attente du résultat. Le deuxième est le niveau de douleur ou de gêne qu'il s'attend à avoir sans le traitement, ou entre les prises. Bien évidemment, ces manifestations relèvent en tout ou partie de la sphère émotionnelle du patient (voir **FIGURE 8** ci-dessous). En effet, l'expérience d'une thérapeutique, qu'elle soit bonne ou mauvaise, va créer des points de repères et va ainsi conditionner les réactions futures du sujet. Ce point fera d'ailleurs l'objet du prochain chapitre (2.3.1).

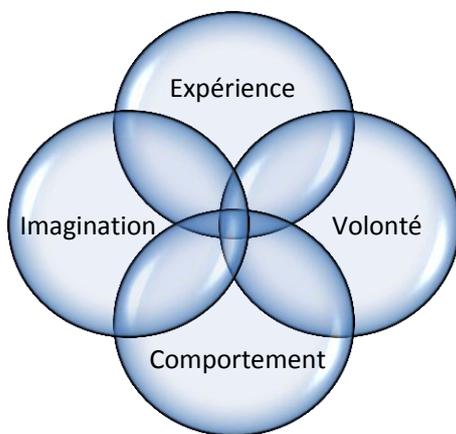


FIGURE 8 - SPHERE EMOTIONNELLE



FIGURE 9 - EMILE COUE

Vient ensuite la volonté, c'est-à-dire l'envie de guérir, d'avoir moins mal. Emile Coué, pharmacien né le 26 février 1857, l'a bien compris et a développé dès 1903 sa propre méthode d'auto-suggestion, aujourd'hui plus connue sous le nom de méthode Coué. Il avait remarqué que ses patients, lorsqu'ils venaient dans son officine chercher leur remède, se portaient beaucoup mieux s'il leur assurait que le traitement était bel et bien efficace et que d'ici peu, ils se sentiraient en meilleure santé. Il se plaît d'ailleurs à relater l'histoire d'une de ses clientes :

« Une femme vient me voir, l'air désespéré. Très malade, elle souffre énormément et me demande de lui fabriquer un remède bien précis qui, dit-elle, la soulagera. Je consulte le Codex et le répertoire Dorvault et constate qu'il m'est interdit de composer cette potion. Je le lui dis et elle repart, très déçue. Le lendemain, elle revient me voir et me supplie d'accéder à sa requête. Sa souffrance paraît telle qu'il m'est impossible de lui opposer un nouveau refus. Je vais dans mon laboratoire et verse un peu d'eau distillée aromatisée dans un petit flacon. Je lui donne la potion en lui disant de bien faire attention car la dose était très efficace et pouvait être dangereuse. Huit jours plus tard, elle revient me voir, pleine de gratitude : elle était guérie ! » (8)

Si Emile Coué n'a pas découvert l'effet placebo, il l'a en réalité réinterprété grâce à ses expériences, et a décidé d'aller plus loin en expliquant le phénomène. Déjà à ce stade, il est convaincu de l'importance de la pensée et de la suggestion dans le processus de guérison. Il développe alors sa théorie en se basant sur le conflit entre imagination et volonté, entre « je vais » et « je veux », et émet cinq postulats :

- ◇ « *La première faculté de l'Homme est l'imagination* » : quoi que fasse et quoi que dise le médecin, le pharmacien ou encore l'infirmière, le patient peut toujours imaginer ce que bon lui semble
- ◇ « *Quand l'imagination et la volonté sont en lutte, c'est toujours l'imagination qui l'emporte, sans aucune exception* »
- ◇ « *Dans le conflit entre la volonté et l'imagination, la force de l'imagination est en raison directe du carré de la volonté* »
- ◇ « *Quand la volonté et l'imagination sont d'accord, l'une ne s'ajoute pas à l'autre, mais l'une se multiplie par l'autre* »
- ◇ « *L'imagination peut être conduite* » : ce dernier point constitue le levier sur lequel agir pour manipuler l'imagination d'un patient, en utilisant la suggestion et l'autosuggestion, c'est-à-dire « *l'implantation d'une idée en soi-même par soi-même* »

Pour illustrer ceci, Coué a repris un exemple de Blaise Pascal :

« Supposons que nous placions sur le sol une planche de 10 mètres de long sur 0,25 mètre de large : il est évident que tout le monde sera capable d'aller d'un bout à l'autre de cette planche sans mettre le pied de côté. Changeons les conditions de l'expérience et supposons cette planche placée à la hauteur des tours d'une cathédrale : quelle est donc la personne qui sera capable de s'avancer seulement d'un mètre sur cet étroit chemin ? Est-ce vous qui m'écoutez ? Non sans doute. Vous n'auriez pas fait deux pas que vous vous mettriez à trembler et que, malgré tous vos efforts de volonté, vous tomberiez infailliblement sur le sol.

Pourquoi donc ne tomberez-vous pas si la planche est à terre et pourquoi tomberez-vous si elle est élevée ? Tout simplement parce que, dans le premier cas, vous vous imaginez qu'il vous est facile d'aller jusqu'au bout de cette planche, tandis que, dans le second, vous vous imaginez que vous ne le pouvez pas.

Remarquez que vous avez beau vouloir avancer : si vous imaginez que vous ne le pouvez pas, vous êtes dans l'impossibilité absolue de le faire. Si des couvreurs, des charpentiers sont capables d'accomplir cette action, c'est qu'ils s'imaginent qu'ils le peuvent.

Le vertige n'a pas d'autre cause que l'image que nous nous faisons que nous allons tomber ; cette image se transforme immédiatement en acte, malgré tous nos efforts de volonté, d'autant plus vite même que ces efforts sont plus violents. »

En 1913, Emile Coué pose enfin sa méthode d'autosuggestion ou de pensée positive, reposant sur le principe qu'une idée se transforme, grâce au subconscient et à l'imagination, en réalité. Ainsi, il énonce :

*« Tous les matins, au réveil, et tous les soirs, aussitôt au lit, fermez les yeux et, sans chercher à fixer son attention sur ce que l'on dit, répétez vingt fois, assez haut pour entendre vos propres paroles et en égrenant une ficelle munie de vingt nœuds, la phrase suivante : " **Tous les jours, à tous points de vue, je vais de mieux en mieux** ". »*

Cette formule est générique et ne nécessite pas d'adaptation selon les maux, et doit, selon Coué, être récitée et répétée comme une sorte de prière afin de rentrer dans le subconscient sans aucun effort. Connue à travers le monde entier, la méthode Coué fonctionne, mais ne dispense pas d'une intervention thérapeutique. L'autosuggestion est ce que l'on pourrait désigner aujourd'hui comme une thérapie de soutien, qui n'a pas de vertus curatives seule, mais qui, en renfort des traitements prescrits, pourra se montrer bénéfique.

Déjà à son époque, Emile Coué avait compris l'importance de l'éducation thérapeutique :

« Avant de renvoyer votre sujet, vous devez lui dire qu'il porte en lui-même l'instrument de sa guérison, que vous n'êtes pour ainsi dire qu'un professeur qui lui apprend à se servir de cet instrument et qu'il faut qu'il vous aide dans votre tâche. »

En effet, le patient est toujours acteur de sa guérison. Le meilleur traitement du monde ne saurait être efficace s'il y est réfractaire, s'il n'y croit pas. A l'heure actuelle et de plus en plus, des *Plans de Santé Publique* sont développés afin de garantir au patient une prise en charge optimale et personnalisée. Pour exemple, le Plan Cancer 2009 – 2013 du Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (9) qui prévoit, entre autres, une personnalisation de la prise en charge des malades, le renforcement du rôle du médecin traitant, le développement d'une prise en charge sociale personnalisée et un accompagnement pour l'après-cancer. Ainsi, le cheminement du diagnostic à la prise en charge sera découpé en plusieurs temps, tous focalisés sur le patient. Tout d'abord, des réunions de concertation pluridisciplinaire regroupant des chimiothérapeutes, des radiothérapeutes, des chirurgiens, des spécialistes de l'organe touché, etc... doivent être organisées, afin de convenir du traitement le plus adapté au malade. Le diagnostic ainsi que cette décision de traitement sera ensuite proposée, et non annoncée, au patient, afin de mieux l'impliquer dans la prise en charge de sa maladie. Le médecin devra s'assurer de sa bonne compréhension et l'inciter à poser des questions. Mais souvent, à l'annonce d'un cancer, un temps est nécessaire pour réagir et reprendre ses esprits. De plus, le médecin, bien assis de l'autre côté de son bureau est souvent perçu comme étant inaccessible. Une consultation avec une infirmière suit donc celle-ci. Le patient, plus en confiance, va alors plus facilement se libérer, parler, poser des questions. Des conseils pourront lui être dispensés, et il sera orienté vers d'autres professionnels de santé comme des psychologues, des nutritionnistes, des chirurgiens esthétiques, etc... Le point le plus important de cette démarche est que, à tout moment, le patient est au centre des intérêts. Il est fondamental qu'il comprenne à la fois sa maladie, son traitement et toutes les implications de l'un et de l'autre. Fort de toutes ces informations, il saura que son traitement est efficace et qu'il **va** le soigner. Au contraire, s'il ne comprend pas pourquoi il doit prendre ceci ou cela, le patient, même s'il **veut** guérir, restera entouré d'incertitudes, sera plus pessimiste quant à la réussite de sa thérapeutique. Physiquement, il sera plus abattu, plus fatigué, et moins enclin à se battre contre sa maladie. Il pourra même, dans le pire des cas, jugé de lui-même qu'il ne va pas mieux et ne pas être observant à son traitement.

Si l'on s'en réfère à la **FIGURE 8 - SPHERE EMOTIONNELLE**, un dernier point reste à évoquer, le comportement, qui représente l'ensemble des mouvements organisés pour agir à l'extérieur de l'organisme. Il s'agit là de *« manifestations objectives possibles d'activités internes, qui sont en elles-mêmes inobservables de façon publique, et dont les témoignages subjectifs sont peu fiables »* (10). Pour simplifier, chaque Homme, possédant une personnalité propre, éprouvera une émotion qui se traduira par un comportement visible de l'extérieur. Cependant, ce qu'il se passe réellement dans sa tête n'est pas observable. Il faut donc utiliser une science relativement

récente, la psychologie du comportement, pour créer des modèles de ce qui se passe à l'intérieur de l'individu, que l'on valide ensuite par des études de comportement dans des conditions bien déterminées. Puisque ces études sont particulièrement bien adaptées à l'étude des phénomènes supérieurs chez l'Homme, comme la pensée et la cognition par exemple, elles sont souvent qualifiées de « cognitivistes ».

L'étude psychologique du comportement humain est donc un outil puissant, largement exploité dans l'investigation menée sur l'effet placebo. En effet, l'attente du résultat se traduit en différents sentiments qui, modulés différemment selon les patients, sont responsables de l'amplitude de la réponse à l'effet placebo. De façon non exhaustive, quelques-uns peuvent être cités. L'espoir tout d'abord, de voir le traitement fonctionner, de voir leur état s'améliorer. La foi ensuite, en ce que dit le médecin, le pharmacien, l'infirmier(e), ou encore en l'efficacité du traitement. Puis vient l'anxiété de se voir rester en l'état, de faire partie du pourcentage de patients pour qui la thérapeutique échoue, d'être comme l'exception qui confirme la règle. Ces sentiments peuvent être rassemblés sous deux traits de caractère, l'optimisme et le pessimisme. L'optimisme est inversement corrélé à la vulnérabilité, mais directement proportionnel à la gaieté, à la confiance et à la recherche de la réussite (voir **FIGURE 10**).

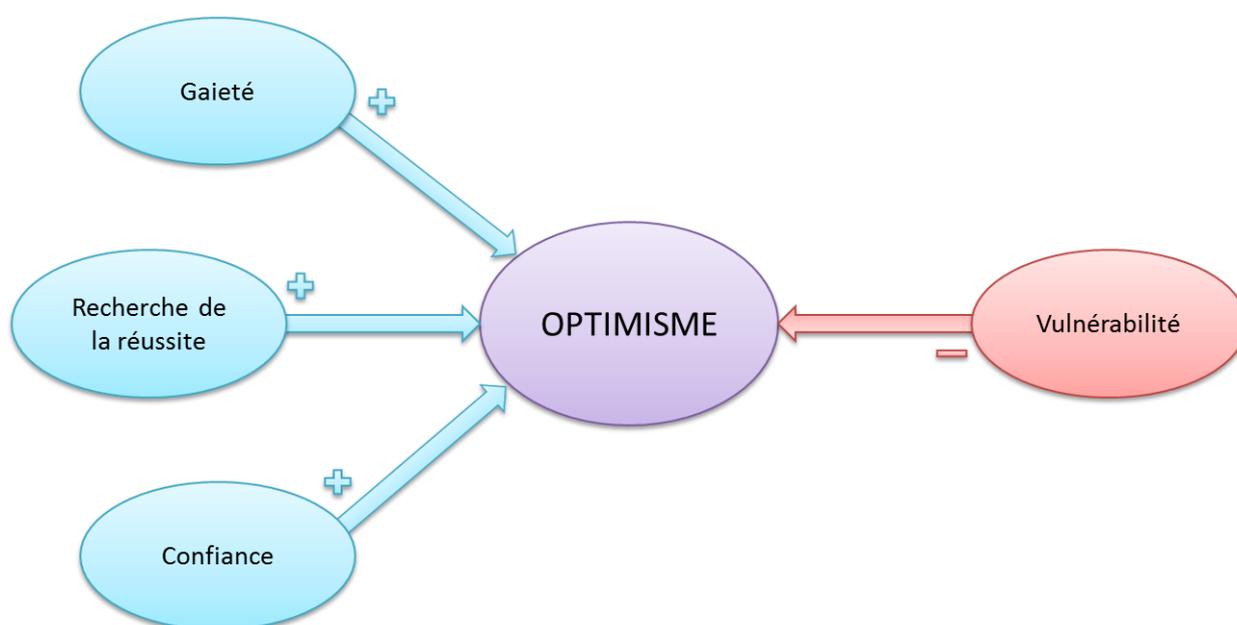


FIGURE 10 - LES DIFFERENTES INFLUENCES SUR L'OPTIMISME

En s'appuyant sur ce fait, des chercheurs, Michael F. Scheier et Charles S. Carver, ont mis au point en 1985 un test nommé Life-Orientation Test (LOT) afin d'évaluer la tendance optimiste des sujets, ou de façon plus globale, leur attente de résultats positifs. En 1994, ils décident de revoir leur test pour qu'il soit plus efficace, et s'associent à Michael W. Bridges pour créer le Life-Orientation Test Revised ou LOT-R (voir le détail en **Annexe A**).

En utilisant le LOT-R, plusieurs études ont été menées ces dernières années afin de mesurer l'impact de l'optimisme sur la réponse des patients à l'effet placebo. Cette tendance pourrait en effet devenir un outil pratique permettant au personnel soignant d'identifier les patients ayant le plus de chances de manifester un effet placebo analgésique. En 2010, Geers et al. (11) ont voulu montrer que l'optimisme « dispositionnel » d'un patient pouvait prédire sa réponse placebo à l'analgésie. Ils définissent là le trait de caractère comme étant associé à un

comportement actif et une adaptation mentale. Ils ont recruté 116 patients, tous sélectionnés pour leur statut d'optimiste, mesuré par le LOT-R. Ils ont été séparés de façon aléatoire dans deux groupes, soit groupe placebo, soit groupe contrôle. On leur a appliqué à tous une crème inerte sur la main, mais en leur donnant une information différente. Pour le groupe placebo, il leur a été dit que les chercheurs expérimentaient un nouveau médicament du nom de « Trivaricane », anesthésique local qui bloque la douleur, et dont l'efficacité avait déjà été prouvée lors des précédentes études. Ainsi, les patients ne ressentiraient quasiment pas la douleur infligée par la morsure du froid. De plus, la crème, composée d'iode, d'huile essentielle de thym, de colorants alimentaires et de lotion corporelle, présente une couleur brun clair et une « odeur médicale ». Le produit a été placé dans un petit flacon portant une inscription « Trivaricane : approuvé à des fins de recherche uniquement », et après l'application, le médecin a expliqué aux sujets qu'il faudrait patienter environ 30 secondes avant de sentir leur main s'engourdir. Toute cette mise en scène a été faite afin d'être sûr de se placer dans un effet placebo le plus total. Pour le deuxième groupe, dit contrôle, la même crème leur a été appliquée sur la main, mais les chercheurs leur ont dit que ce n'était qu'un produit nettoyant pour mains, traditionnellement utilisé dans ce type d'expérimentation. D'ailleurs, le flacon portait cette fois l'inscription « Nettoyant doux pour les mains ».

Tous les participants ont ensuite dû plonger la main ayant reçu le « traitement » dans un bac d'eau à 4°C remplie de glace pilée, jusqu'au poignet, et ce pour un temps de 2 minutes. La peau étant directement en contact de la glace, la morsure du froid est telle que les patients peuvent retirer leur main du bocal si la douleur devient insupportable. Afin d'évaluer leur sensibilité à la douleur, ils ont dû remplir une forme courte du questionnaire McGill Pain Questionnaire, accompagné d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA, ou VAS en anglais) et d'une Echelle Numérique d'intensité de la douleur (EN) (voir les explications en **Annexe B** et **C**). En plus de cela, une question leur a été posée, à savoir « Quand la crème a été appliquée sur votre main, espériez-vous qu'elle vous protégerait de l'eau glacée ? ». Les patients avaient la possibilité de choisir entre 7 réponses possibles classées selon l'échelle de Likert, c'est-à-dire classées entre deux pôles extrêmes, du « Pas du tout » au « Très fortement ».

L'ensemble des résultats ont permis de montrer que dans le groupe placebo, les personnes présentant un haut niveau d'optimisme (**FIGURE 11**, partie droite des diagrammes identifiée par +1 SD) ont des scores d'intensité douloureuse plus bas. En revanche, pour les sujets du groupe contrôle, l'optimisme dispositionnel n'influence absolument pas les scores. Si l'on se concentre sur les patients les plus optimistes (+1SD), on voit que ceux du groupe placebo ont des scores de douleur inférieures à ceux du groupe contrôle. Cependant, si cette fois le focus est fait sur les moins optimistes (partie gauche des diagrammes, identifiée par -1 SD), aucune différence n'est observée en fonction de la condition expérimentale appliquée. Les données montrent qu'il existe une réelle interaction entre les différences individuelles, comme l'optimisme dispositionnel, et les facteurs contextuels, comme la manipulation des attentes du patient. Ensemble, ils déterminent l'efficacité de l'effet placebo. En revanche, l'optimisme ne va pas influencer la force de croyance en un traitement qui leur a été présenté très efficace par leur médecin.

Geers et son équipe ont démontré que l'optimisme, s'il n'est pas un médiateur de l'effet placebo, est plutôt un modérateur de celui-ci, qui en influence la force et/ou la direction. Lors d'une précédente étude, ils avaient déjà constaté que les personnes très optimistes répondaient beaucoup plus par rapport à une attente d'effet placebo positif, alors que les faibles optimistes présentaient une plus forte réponse face à un effet placebo négatif (effet nocebo).

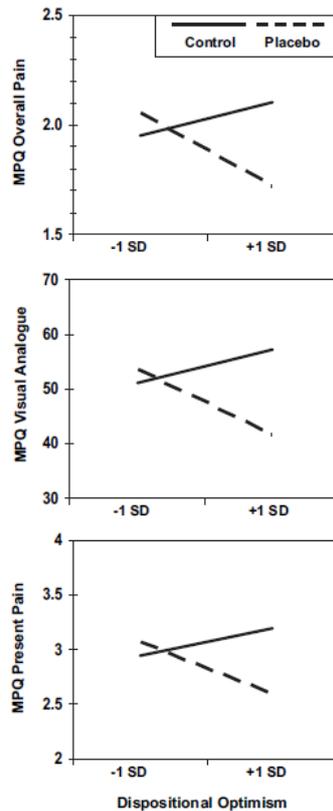


FIGURE 11 – SCORES D’INTENSITE DOULOUREUSE SELON LES 3 ECHELLES, EN FONCTION DU DEGRE D’OPTIMISME (FAIBLE -1SD ; FORT +1SD)

En revanche, si l’optimisme dispositionnel permet de prédire la réponse placebo pour une douleur expérimentale, rien ne montre qu’il pourrait en aller de même pour un mal réel. De plus, si l’on n’intègre pas dans les résultats le degré d’optimisme des patients, aucune différence n’apparaît entre groupes placebo et contrôle. Ceci démontre bien l’importance de considérer les différences individuelles dans le design des études sur le placebo. Il est donc logique de penser qu’un certain nombre d’études menées précédemment par d’autres chercheurs ont dû se solder par la démonstration de l’absence de tout effet placebo, alors qu’en ciblant mieux les sujets, la conclusion aurait été totalement différente.

Tout ceci montre bien qu’il existe une réelle interaction entre les différences individuelles, comme l’optimisme, et les facteurs contextuels, que sont les réactions vis-à-vis des symptômes anticipés. Ensemble, ces deux éléments déterminent l’efficacité de l’effet placebo.

2.2 LA SUGGESTION VERBALE

Le mécanisme de l'effet placebo s'enclenche dès que le personnel soignant - médecins, infirmières ou pharmaciens - prend la parole face au patient. En effet, la description du traitement et de ses effets peut ne pas être totalement objective, que ce soit dans le sens d'une maximisation de l'effet ou d'une minimisation, ce qui module largement l'intensité de l'effet placebo observable.

Dans une étude réalisée par A. Pollo et al. (12), en 2001, le potentiel de la suggestion verbale a été évalué pour le domaine de la douleur. Ainsi, 38 patients atteints d'un cancer du poumon et ayant subi une thoracotomie postéro-latérale ont participé à cette étude. Un minimum de trois muscles devait être résequé parmi le deltoïde, le muscle dentelé antérieur, le muscle grand dorsal, le trapèze et le rhomboïde.

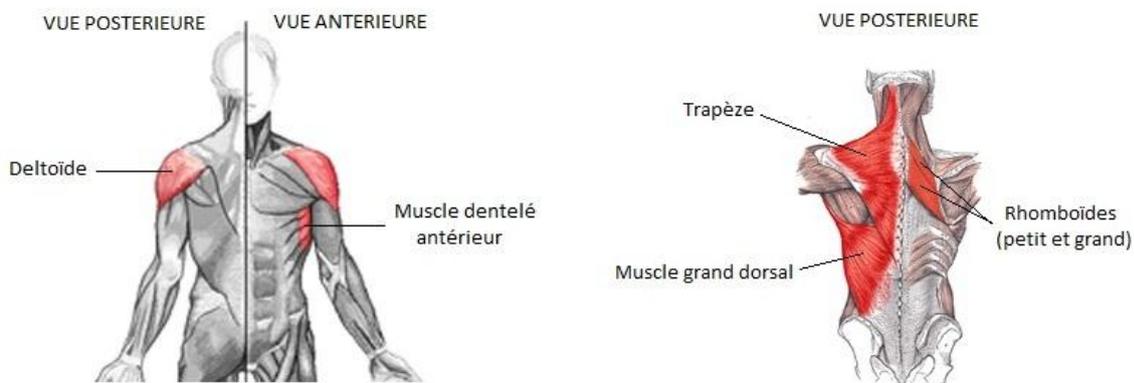


FIGURE 12 - MUSCLES RESEQUES DURANT LA THORACOTOMIE

Le traitement analgésique post-opératoire a été instauré à l'aide de bolus de buprénorphine dosée à 0,1 mg perfusés 1h, 1h15 et 1h30 après le réveil. A ce stade, trois groupes de patients ont été formés :

- ◇ Le premier, constitué de 10 patients, a servi de référence pour l'évaluation du potentiel analgésique de la buprénorphine. Une perfusion de NaCl 0,9 % leur a été posée et conservée 3 jours, en les informant que leur perfusion était une solution de réhydratation.
- ◇ Le deuxième groupe, formé de 14 patients, a permis d'étudier le modèle classique de l'expérimentation en double aveugle, en administrant à 4 d'entre eux une perfusion de buprénorphine à 0.01 mg/h dans du NaCl 0,9 % pendant 3 jours, et aux 10 autres une perfusion de NaCl 0,9 % seule. Les patients ont été informés que leur traitement était soit un analgésique, soit un placebo.
- ◇ Le troisième groupe, de 14 patients, a quant à lui montré l'importance de la suggestion verbale dans l'efficacité d'un traitement. En effet, si la répartition a été identique à celle effectuée dans le groupe 2, ça n'a pas été le cas de l'information délivrée, puisque la perfusion a été présentée comme une perfusion d'un puissant analgésique. Ainsi, même les patients ne recevant que du NaCl pensaient avoir un fort antalgique.

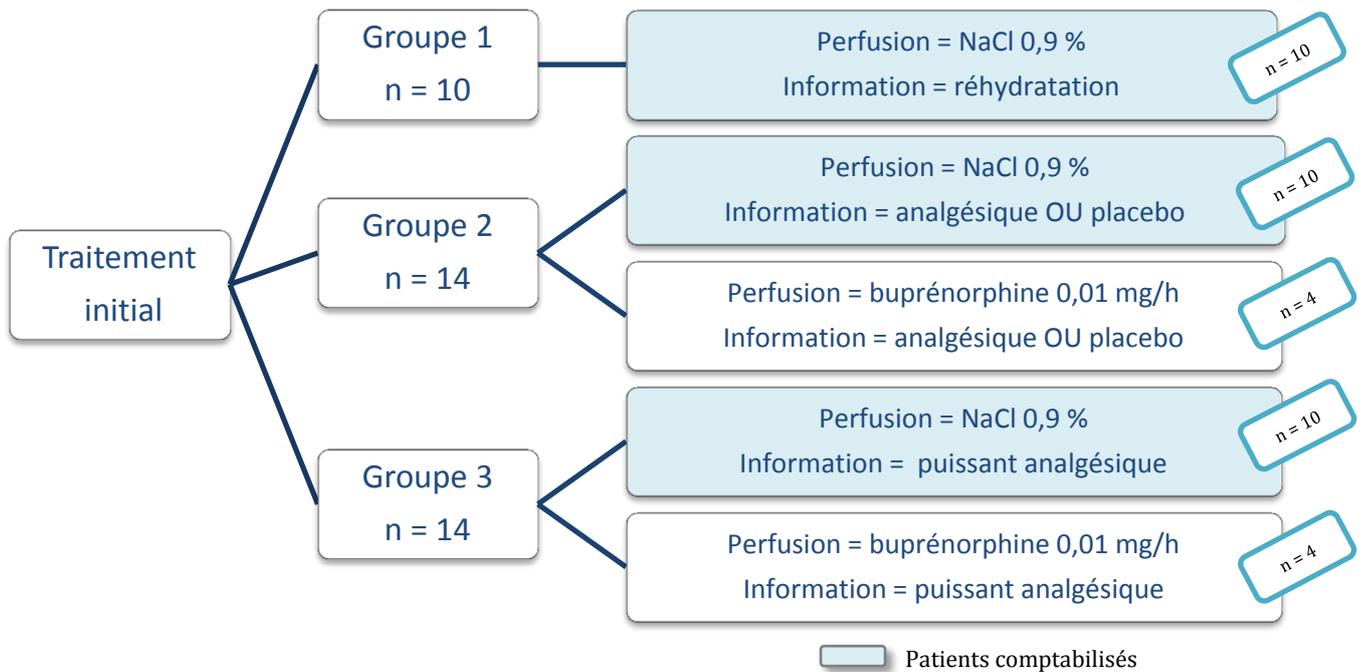


FIGURE 13 - SCHEMA DE L'ETUDE

Seuls les patients ayant reçu une perfusion de NaCl ont été pris en compte dans les résultats, les autres n'ont servi qu'à respecter le principe du traitement versus placebo en double aveugle. De plus, l'expérimentation peut effectivement être considérée double-aveugle, puisque le médecin ne savait à aucun moment à quel groupe appartenait le patient, et ne faisait qu'évaluer sa douleur selon une échelle d'évaluation numérique (NRS) où 0 représente l'absence de douleur et 10 une douleur insupportable. Lorsque le patient le demandait, une injection de buprénorphine dosée à 0,15 mg lui était injectée pour soulager sa douleur.

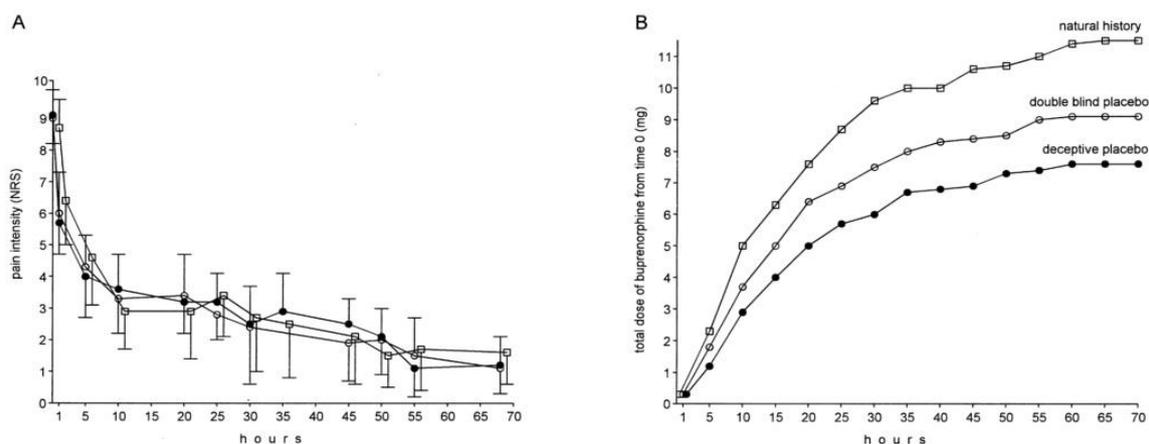


FIGURE 14 - ÉVOLUTION DE LA DOULEUR DANS LE TEMPS (A) ET ÉVOLUTION DES DOSES TOTALES DE BUPRENORPHINE REÇUES (B)

Les résultats entre les 3 groupes montrent des inégalités considérables. En effet, l'évolution de la douleur a été semblable pour tous, alors que les demandes d'analgésique ont été bien différentes (**FIGURE 14**). Les patients du groupe 1, qui n'espéraient aucune diminution de leur douleur grâce à leur perfusion, ont été les plus demandeurs en calmants. Ceux du groupe 3, qui pensaient recevoir un puissant analgésique, ont réclamé beaucoup moins de buprénorphine que les autres. En revanche, les personnes du groupe 2, sachant qu'elles avaient une chance sur deux d'avoir un placebo, ont demandé plus d'analgésiques que ceux du groupe 3. Cependant, comme elles savaient avoir également une chance sur deux de recevoir un traitement actif, elles ont tout de même demandé moins de buprénorphine que les patients du groupe 1. Ainsi, les doses de buprénorphine ont été réduites de 20,8 % pour le groupe 2 par rapport au groupe 1, et de 33,8 % pour le groupe 3, pour avoir dans tous les cas une réduction de la douleur semblable.

Il est important de noter que dans cette étude, la mesure de l'intensité de la douleur a permis d'exclure le phénomène d'anxiété sur la demande de buprénorphine. Il est vrai que l'on aurait pu s'attendre à ce que les patients des groupes 2 et 3 réclament moins d'injection, se sentant en quelques sortes rassurés par leur perfusion continue qu'ils pensaient être un analgésique. A l'inverse, les patients du groupe 1 auraient pu demander plus d'injections, par peur de rester sans aucun traitement et d'avoir mal, notamment pendant la nuit. Ainsi, il a été montré que les patients, quel que soit leur groupe, éprouaient une douleur similaire lorsqu'ils demandaient un analgésique.

La suggestion verbale est donc un paramètre très influent sur l'intensité de l'effet placebo. Elle doit donc être impérativement contrôlée lors des essais cliniques afin de ne pas fausser les résultats, notamment en ce qui concerne les études de médicaments analgésiques, dont l'effet dépend énormément du ressenti du patient.

La relation entre l'effet placebo et la suggestion verbale peut également être étudié dans un autre domaine que celui de la douleur, celui des pathologies motrices et plus particulièrement dans la maladie de Parkinson. Ainsi, en 2003, F. Benedetti et A. Pollo (13) ont recruté dix patients atteints de la maladie de Parkinson, à des stades d'évolution variables. Tous ont subi une intervention chirurgicale au cours de laquelle une électrode leur a été insérée au niveau du noyau subthalamique. Celle-ci, comme le prévoit l'usage thérapeutique normal, a été arrêtée de nombreuses fois. Puis chaque patient a subi, sur 3 jours non consécutifs, 3 conditions différentes :

- ◇ Condition « contrôle » : stimulateur en marche, aucune suggestion verbale particulière.
- ◇ Condition « nocebo » : stimulateur en marche, mais suggestion qu'il va être éteint, ce qui implique une attente de détérioration des performances motrices de la part du patient.
- ◇ Condition « placebo » : stimulateur en marche, suggestion que son intensité va être augmentée, ce qui laisse supposer au patient que ses performances motrices vont être améliorées.

Ils ont ensuite observé les modifications de rapidité du mouvement de la main droite. Pour cela, les patients, dont l'index de la main droite était placé sur une zone centrale illuminée en vert, devaient déplacer leur doigt sur la zone rouge qui s'allumait, après un intervalle de temps aléatoire (**FIGURE 15** ci-après).

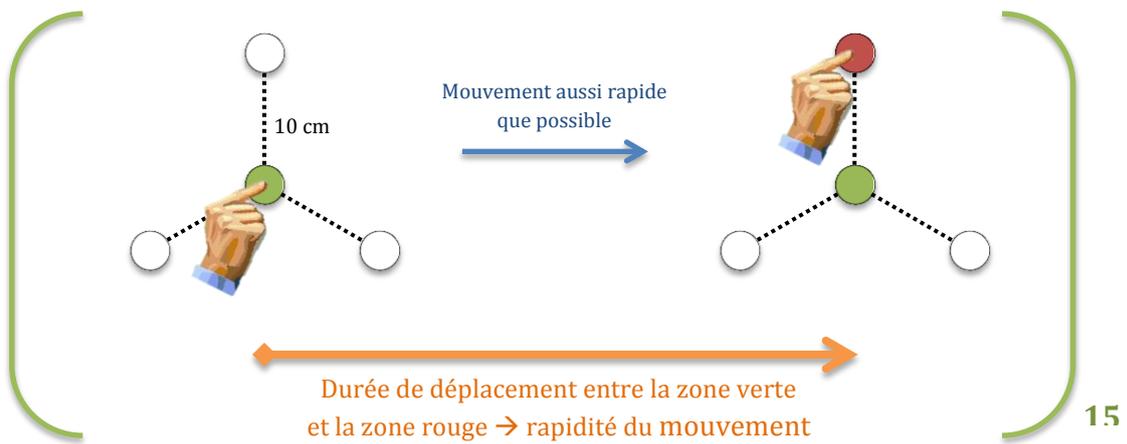


FIGURE 15 - MESURE DE LA PERFORMANCE MOTRICE DES PATIENTS PARKINSONIENS

Les résultats révèlent que, dès lors que le stimulateur subthalamique est arrêté, la rapidité du mouvement des patients parkinsoniens diminue très rapidement, et devient nulle au bout de 30 minutes. De même, comme le montre la **FIGURE 16**, lorsque le patient se retrouve dans la condition « nocebo », ses performances motrices sont amoindries ($p < 0,04$), alors que s'il se trouve en condition « placebo » ou « contrôle » (en pointillés), aucune différence significative n'est observée (respectivement $p = 0,614$ et $p = 0,895$).

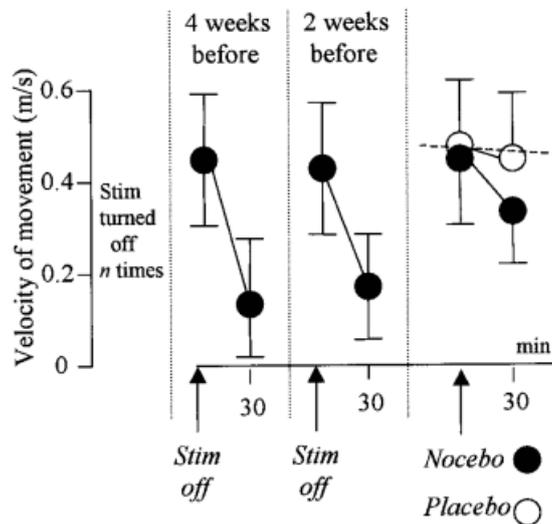


FIGURE 16 - EFFET DE LA SUGGESTION VERBALE SUR LES PERFORMANCES MOTRICES DES PATIENTS PARKINSONIENS

2.3 LE CONDITIONNEMENT

2.3.1 LE CONDITIONNEMENT DANS LE DOMAINE DE LA DOULEUR

Nous venons de voir que l'effet placebo, en particulier dans le domaine de l'analgésie, pouvait être modulé par la suggestion verbale, l'attente du résultat et les facteurs émotionnels. Il existe une autre façon d'influencer la réponse des patients, le conditionnement.

« Le conditionnement désigne l'ensemble des opérations permettant de provoquer un nouveau comportement chez l'animal ou l'homme et ce en procédant par associations répétées de stimulus avec des réflexes préexistants » (14). Il existe deux grands types de conditionnement :

- ◇ Le conditionnement classique, encore appelé conditionnement de type I, Pavlovien ou répondant, a été développé par Ivan Pavlov au début du XX^e siècle. Alors qu'il réalisait une étude sur le lien entre la salivation et la digestion sur des chiens, il constata que l'un d'eux, habitué au laboratoire, se mettait à saliver en arrivant dans la pièce, en voyant sa gamelle ou la personne qui avait l'habitude de le nourrir. Il décida donc d'étudier de plus près ce phénomène qui, pour lui, était la base de tout apprentissage et qu'il qualifia de réflexe conditionnel, ou réflexe de Pavlov. Pour ce faire, il partit du constat simple que chaque stimulus entraînait une réponse. Ainsi, un stimulus inconditionnel (SI), comme une boulette de nourriture, provoquera une réponse inconditionnelle (RI) de manière réflexe et sans apprentissage préalable, ici la salivation du chien. En revanche, un stimulus neutre (SN), par exemple un son, n'engendrera qu'une réaction d'alerte, correspondant dans le cas présent au fait que l'animal dresse les oreilles et cherche la provenance du son. Si maintenant ce SN est émis juste avant le SI ou de façon concomitante, le chien, à force de répétition, associera inconsciemment le son à la présentation de sa nourriture et de ce fait, commencera à saliver dès lors que le son retentira et avant même que la nourriture ne lui soit donnée. Cette anticipation, appelée réflexe conditionnel (RC), est provoqué par le stimulus conditionnel (SC) qu'est l'association inconsciente entre son (SN) et nourriture (SI).

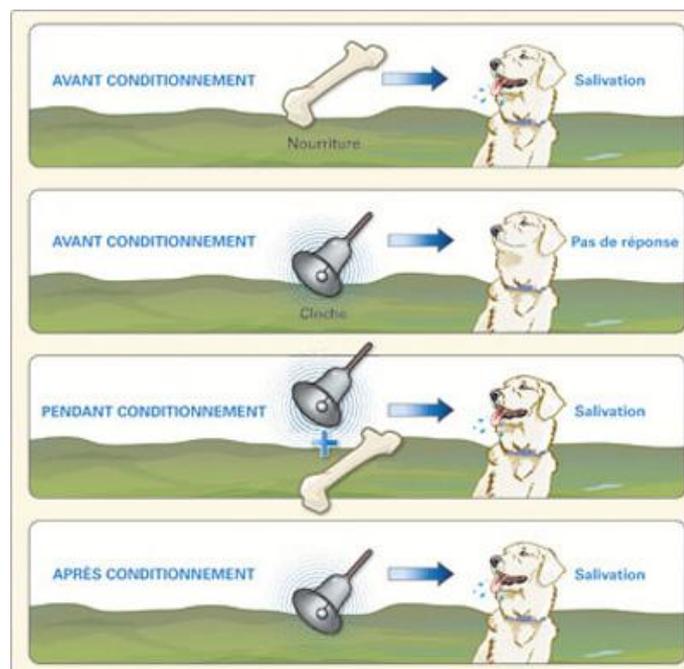


FIGURE 17 - CONDITIONNEMENT DE TYPE PAVLOVIEN (33)

- ◇ Le conditionnement opérant, encore appelé conditionnement de type II, Skinnerien ou instrumental, a été développé par Burrhus Frederic Skinner au milieu du XX^e siècle. Cette fois-ci, l'apprentissage n'est plus le fruit d'un stimulus conditionnel, mais résulte d'une réelle action du sujet. Afin de démontrer sa théorie, Skinner se servit d'un rat habitué à se nourrir de ce qu'il trouvait dans sa cage. Puis il le plaça dans une boîte, aujourd'hui appelée boîte de Skinner, dans laquelle il n'y avait aucune nourriture. Le rat, se mit alors à en chercher, reniflant et courant partout. Il finit par heurter un levier, ce qui provoqua la libération d'une boulette de nourriture. Ce phénomène se reproduisit plusieurs fois et, dès lors, le rat comprit qu'en agissant sur le levier, il pourrait se nourrir.

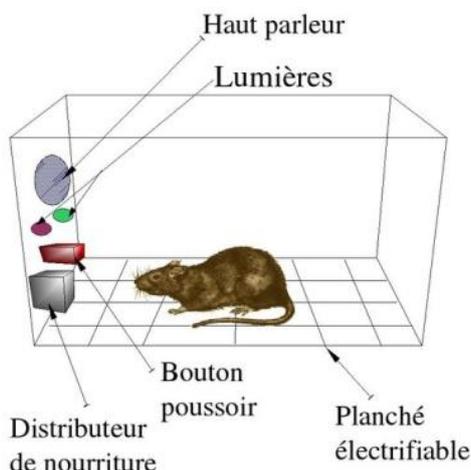


FIGURE 18 - BOITE DE SKINNER TELLE QU'ELLE SE PRESENTE DE NOS JOURS (34)

Les deux conditionnements sont donc bien différents, puisque celui de Pavlov attend une réponse de type réflexe, alors que celui de Skinner vise l'obtention d'un comportement.

De nombreuses études ont montré que l'effet placebo résultait, au moins en partie, d'un phénomène d'apprentissage, dans lequel les différentes expériences de traitement qu'aurait pu connaître le patient joueraient un rôle crucial. C'est ce qu'ont voulu mettre en évidence L. Colloca et F. Benedetti en 2006 (15) en sélectionnant 30 volontaires sains droitiers, répartis en 3 groupes, sur lesquels ils ont testé le pouvoir du conditionnement pavlovien. Dans un premier temps, le seuil limite de douleur (nommé T dans l'étude) a dû être évalué chez tous les participants, en leur appliquant sur le dos de la main gauche des stimuli électriques d'intensité croissante. Une fois ce seuil déterminé, l'expérience a pu commencer :

- Le groupe 1 a servi de groupe contrôle. Les 10 sujets ont reçu chacun 2 blocs de 12 stimuli électriques d'intensité double par rapport à leur seuil de douleur (soit 2T). Avant chaque stimulus, une lumière rouge leur a été présentée pendant 12 secondes, afin de les prévenir de l'imminence du choc douloureux. Après chaque stimulus, il a été demandé aux sujets de reporter leur niveau de douleur sur une échelle numérique (voir Annexe C : Les outils d'évaluation de l'intensité douloureuse) allant de 0, pour aucune douleur, à 10, pour une douleur insupportable. Les résultats, exposés ci-dessous, indiquent qu'il n'y a pas eu ni sensibilisation ni insensibilisation à la douleur durant toute l'expérimentation.

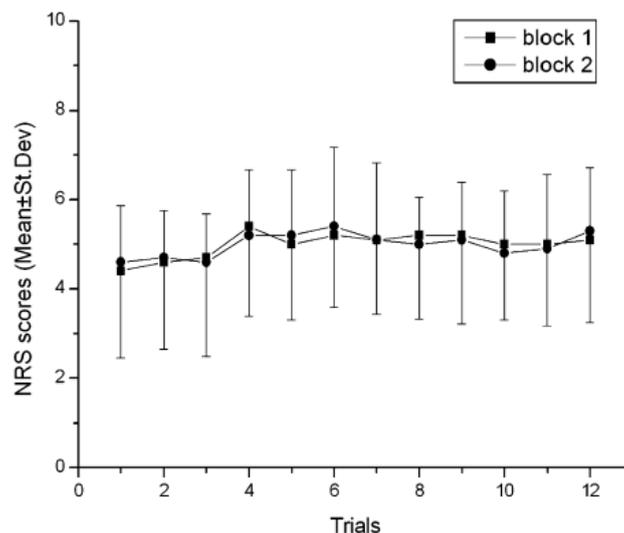
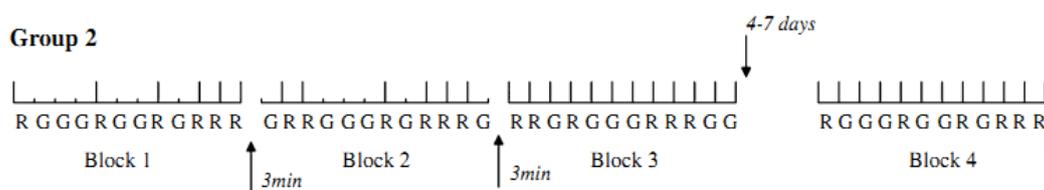


FIGURE 19 - SCORES D'INTENSITE DOULOUREUSE EVALUES TOUT AU LONG DE L'ETUDE

- Le groupe 2 a permis d'étudier l'effet du conditionnement à court terme (quelques minutes) et à long terme (quelques jours). Lors des 2 premiers blocs, deux sortes de signaux ont été envoyés aux sujets, dans un ordre aléatoire mais en nombre égal. Comme pour le groupe 1, une lumière rouge était annonciatrice de stimulus douloureux, d'intensité double par rapport au seuil de douleur. Il a été rajouté une lumière verte qui, elle, devait annoncer l'activation d'une électrode placée sur le majeur de la main recevant le stimulus, produisant un effet analgésique. En réalité, cette électrode n'était qu'un leurre, c'est pourquoi le stimulus électrique a été diminué, pour que les sujets pensent que l'analgésie était bien réelle. Une fois ce conditionnement effectué, 2 autres blocs de signaux ont été présentés aux personnes, d'abord après 3 minutes, puis après 4 à 7 jours. En revanche cette fois-ci, tous les stimuli étaient douloureux, que la lumière présentée soit rouge ou verte. Bien évidemment, tous les sujets ont dû renseigner leur niveau de douleur sur une échelle numérique après chaque stimulus.



Légende :

- R = lumière rouge → choc douloureux imminent
- G = lumière verte → analgésie (donc pas de douleur)
- | = stimulus électrique d'intensité 2T
- = pas de stimulus électrique

FIGURE 20 - SCHEMA DE L'EXPERIMENTATION POUR LE GROUPE 2

Les résultats montrent une variabilité dans le report de la douleur sur l'échelle numérique, due à la subjectivité du ressenti de celle-ci, notamment plusieurs jours après le conditionnement initial. Ces différences ont été mises en évidence par un test de comparaison statistique avec une correction de Bonferroni, donnant une p-value < 0,001. Il existe également une réelle différence entre la douleur perçue après visualisation d'une lumière rouge ou verte, et ce quel que soit l'intensité du stimulus électrique envoyé au sujet (p-value < 0,01). De plus, la réponse à chaque lumière semble constante au cours du temps (p-value = 0,289) et pour chaque bloc. Si le phénomène était prévisible pour les deux premiers blocs, il montre dans les blocs 3 et 4 qu'un effet analgésique placebo s'est développé. En effet, l'effet placebo peut être visualisé facilement sur la **FIGURE 21** ci-contre, puisqu'il représente la différence entre la courbe de report de la douleur après visualisation d'une lumière rouge et une lumière verte. En revanche, le bénéfice du conditionnement semble diminuer au cours du temps, ce qui est mis en évidence par la comparaison du bloc 3 et 4. Cette expérience montre bien qu'un stimulus neutre (ici la présentation d'une lumière de couleur) s'il est associé à un stimulus inconditionnel (ici le stimulus électrique) peut se transformer en stimulus conditionnel et engendrer un réflexe conditionnel (ici la sensation douloureuse). L'effet placebo est donc bien un phénomène d'apprentissage selon le modèle pavlovien.

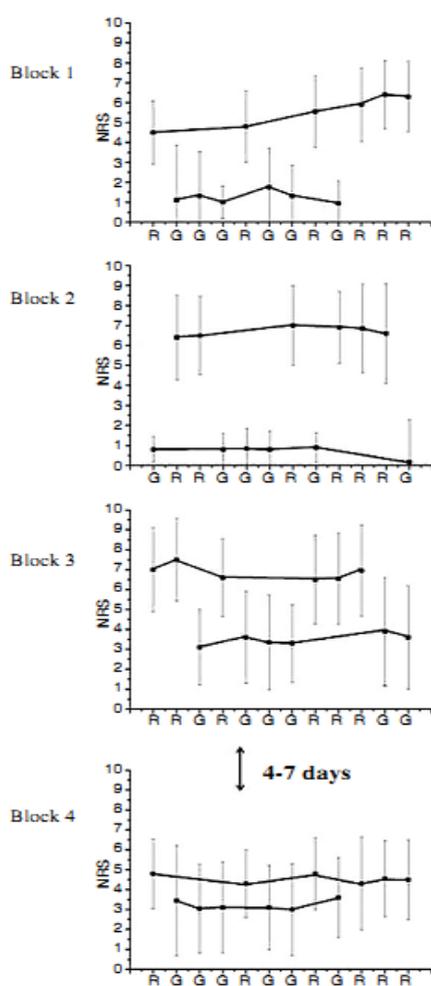


FIGURE 21 - REPORTS DE DOULEUR DU GROUPE 2

- Le groupe 3 a quant à lui permis de simuler l'effet d'une expérience négative d'analgésie sur le conditionnement. En effet, 4 à 7 jours avant d'effectuer le conditionnement, un bloc de 12 stimuli d'intensité double par rapport au seuil de douleur a été administré aux sujets, en leur présentant de manière aléatoire une lumière soit verte soit rouge. Les 2 blocs suivants ont servi de conditionnement, sur le même modèle que pour le groupe 2. Enfin, le dernier bloc, dans lequel tous les stimuli étaient douloureux, et ce quel que soit la couleur de la lumière présentée, a permis de mesurer l'effet analgésique placebo.

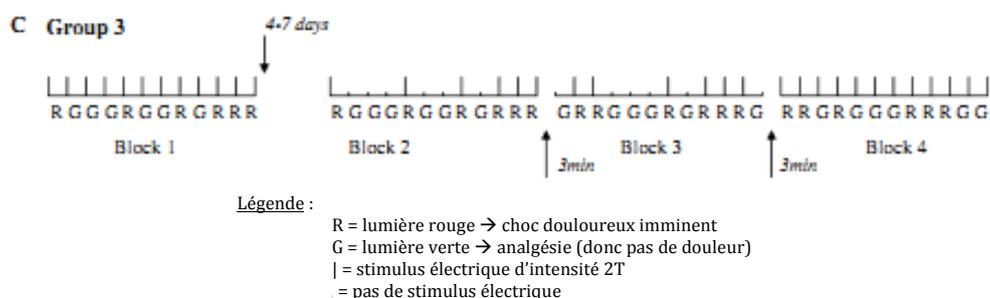


FIGURE 22 - SCHEMA DE L'EXPERIMENTATION POUR LE GROUPE 3

Cette fois encore, les résultats ont montré que le ressenti douloureux était différent si l'expérimentateur présentait au sujet une lumière rouge ou verte, et ce indépendamment du temps. En revanche, contrairement au groupe 2, aucun effet placebo ne s'est développé. En effet, le test de comparaison statistique corrigé par la méthode de Bonferroni indique qu'il n'existe aucune différence significative entre le bloc 1 et le 4 (p -value = 1). Ceci montre que l'expérience négative d'analgésie, simulée par le bloc 1, a totalement inhibé l'effet du conditionnement.

Colloca et Benedetti ont bien mis en évidence lors de cette étude que l'effet placebo est le résultat d'un phénomène d'apprentissage. Cependant, le passé thérapeutique du patient interfère grandement avec le conditionnement. En effet, une personne qui aurait connu une expérience négative à un traitement similaire réagira différemment par rapport à une autre qui, elle, aurait eu une expérience positive à un même genre de thérapeutique, ou pas d'expérience du tout. C'est d'ailleurs ce que montre la **FIGURE 23** ci-dessous, où l'effet analgésique placebo est nettement supérieur dans le cas d'une expérience positive antérieure. Cependant, cet effet n'est pas constant dans le temps, et finit par décroître. Ceci implique donc une grande variabilité de réponse à un effet placebo en fonction du passé des patients, qui devrait, dans la mesure du possible, être pris en compte dans les études, puisque les résultats en sont affectés.

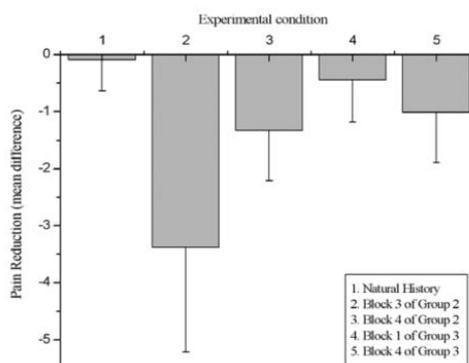


FIGURE 23 - INTENSITE DE L'EFFET ANALGESIQUE PLACEBO EN FONCTION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES

Même si cette étude comporte de nombreuses limites, comme le fait qu'elle ne reflète pas vraiment la réalité en termes d'historique thérapeutique du patient et de douleur ressentie, elle permet de mettre en évidence l'aspect pavlovien de l'effet placebo. En revanche, l'étude réalisée en 2003 par F. Benedetti et al. (13) est beaucoup plus réaliste. En effet, 60 volontaires sains, ayant des antécédents de traitements analgésiques variés, se sont vus répartis en 5 groupes. Afin de drainer le sang veineux contenu dans leur avant-bras, un garrot d'Esmarch y est fixé tandis que les patients le maintiennent verticalement. Ensuite, un sphygmomanomètre placé sur le bras est gonflé à 300mmHg. Les personnes doivent ensuite serrer une poignée de musculation 12 fois, en alternant 2 secondes de tenue et 2 secondes de relâchement. Une douleur de type ischémique apparaît rapidement et augmente avec le temps, pour devenir insupportable au bout de 13 à 14 minutes.

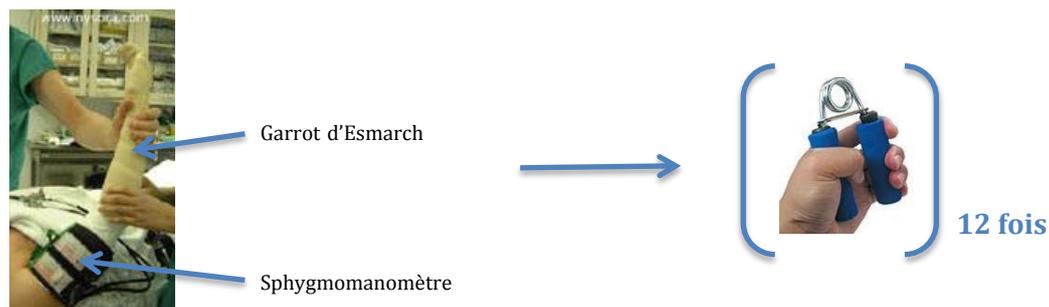


FIGURE 24 - MODELE EXPERIMENTAL D'INDUCTION DE LA DOULEUR

Comme l'indique le **TABLEAU 1** ci-après, le groupe A sert de groupe contrôle, puisque les sujets n'ont reçu ni traitement, ni suggestion verbale particulière, et permet de démontrer que la tolérance à la douleur ne varie pas d'un jour à l'autre (voir **FIGURE 25, A**). Les groupes B et C montrent qu'une suggestion verbale, respectivement d'analgésie ou d'hyperalgésie, entraîne une attente de résultat de la part du patient, ce qui provoque soit un effet placebo dans lequel la tolérance à la douleur est augmentée, soit un effet nocebo dans lequel cette tolérance est diminuée (voir **FIGURE 25, B et C**). Les groupes D et E, quant à eux, mettent en évidence le fait qu'un conditionnement à l'aide d'un antalgique, ici le kétorolac, engendre des résultats de tolérance à la douleur différents suivant la suggestion verbale qui a été faite. En effet, si le conditionnement est suivi d'une suggestion d'analgésie, alors l'effet placebo sera plus important que lors d'une suggestion verbale seule. A l'inverse, si le conditionnement est suivi d'une suggestion d'hyperalgésie, c'est un effet nocebo qui apparaît (voir **FIGURE 25, D et E**).

Ainsi, la preuve est faite qu'une réponse analgésique placebo est médiée par les attentes du patient, elles-mêmes influencées par une éventuelle suggestion verbale de la part du personnel médical. Le conditionnement pharmacologique ne joue pas directement sur l'apparition de l'effet placebo. En revanche, par son activité thérapeutique réelle, il induit une association dans l'esprit du patient entre l'injection et l'effet. De ce fait, il y a manipulation des attentes du sujet, qui s'attend à avoir un soulagement de sa douleur alors que l'injection qui lui est faite ne contient aucun actif. Si, en plus, on rajoute une suggestion verbale positive, l'effet placebo n'en est que majoré.

TABLEAU 1 - SCHEMA DE L'ETUDE

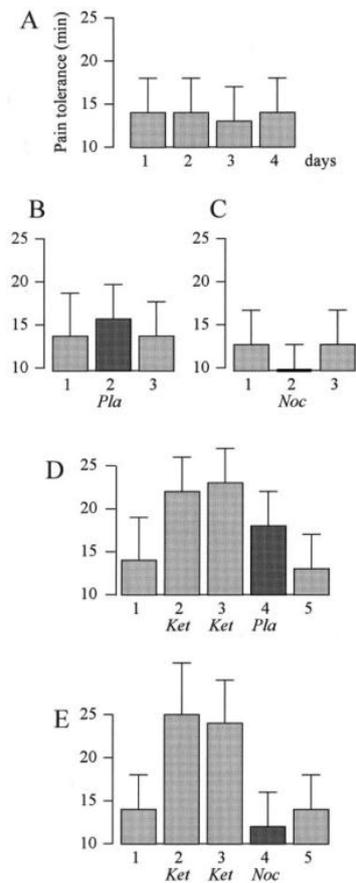
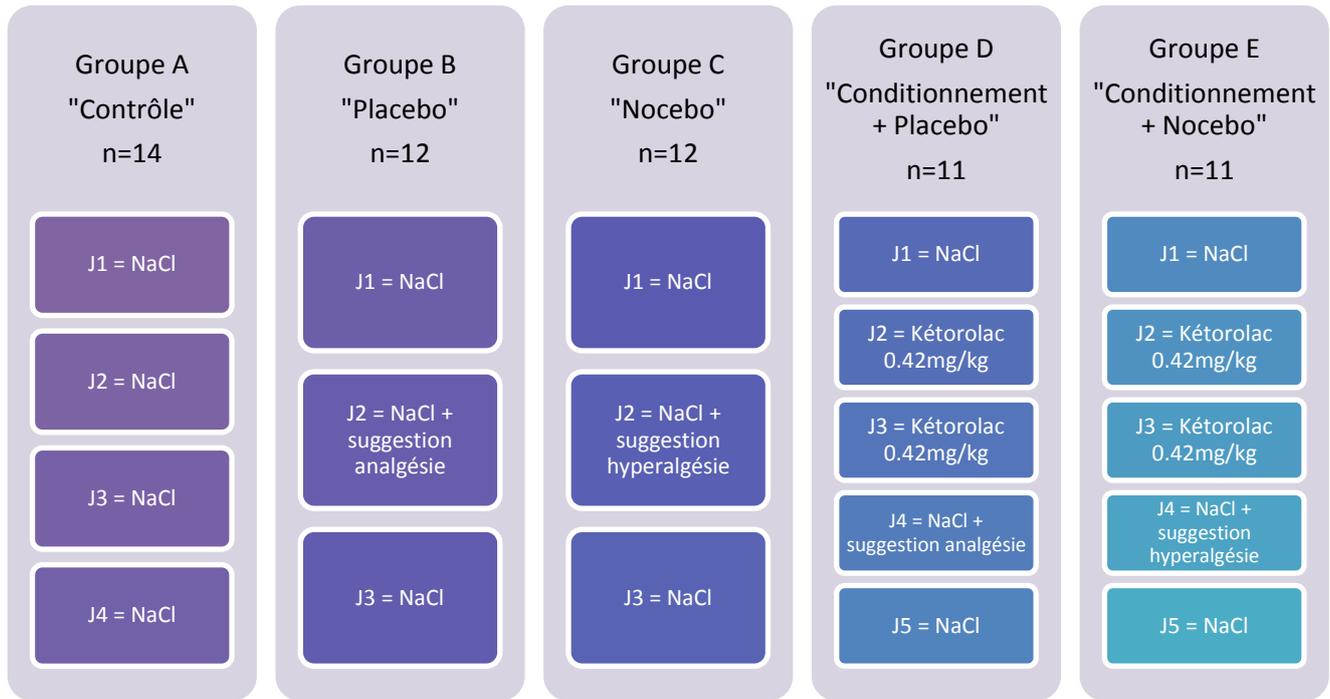


FIGURE 25 - TOLERANCE A LA DOULEUR
DES DIFFERENTS GROUPES

A : p=0.232 / B : p<0.03 / C : p<0.002 / D : p<0.05 / E : p < 0.04

2.3.2 LE CONDITIONNEMENT DANS D'AUTRES AIRES THERAPEUTIQUES

Bien que souvent étudié dans l'analgésie, l'effet placebo peut également être observé dans d'autres domaines, tels que les pathologies immunitaires ou hormonales.

◇ Effet placebo et phénomènes immunitaires :

C'est ainsi qu'en 2002, Marion Goebel et son équipe (16) ont mis en évidence la relation entre conditionnement et immunosuppression chez l'homme. Ils se sont appuyés sur l'étude de 34 hommes volontaires sains, qu'ils ont divisés en 2 groupes. Le premier groupe, nommé « expérimental » et composé de 18 personnes, a reçu 4 doses de cyclosporine A à 2,5mg/kg, à la fréquence d'une toutes les 12 heures, et sous forme de capsules molles (SANDIMMUN NEORAL®, Novartis). Chaque prise est accompagnée de 150mL d'une boisson verte au goût très particulier (lait à la fraise additionné d'une goutte d'huile essentielle de lavande). Puis 5 jours après la dernière prise, 4 nouvelles capsules, d'apparence identique aux premières mais ne contenant pas de cyclosporine A, leur ont été administrées selon le même schéma thérapeutique. Le deuxième groupe, nommé « contrôle » et composé de 16 personnes, n'a quant à lui reçu que des capsules ne contenant pas de cyclosporine A.

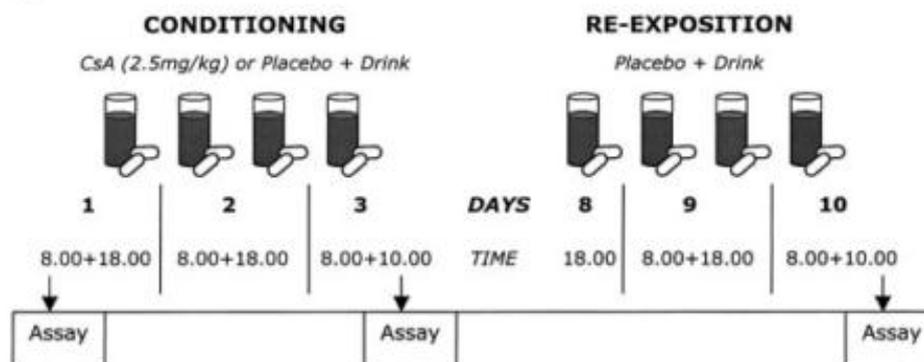


FIGURE 26 - SCHEMA DE L'ETUDE

Dans le but d'éviter une quelconque attente de résultat de la part des patients, ces derniers ont été informés qu'ils recevraient de la cyclosporine A pendant l'une des 2 semaines de l'expérimentation, mais sans savoir laquelle ce serait. Des prises de sang ont été effectuées avant la toute première prise (J1, 8h du matin), et 12 heures après la dernière prise de chaque cycle (J3, 20h et J10, 20h). Ainsi, les chercheurs ont suivi différents paramètres :

- Le taux de cyclosporine A dans la circulation sanguine
- L'expression génique des cytokines, c'est-à-dire le taux d'ARN d'IL-2 et d'IFN- γ , étudiée par PCR quantitative (Polymerase Chain Reaction)
- L'expression intracellulaire d'IL-2 et d'IFN- γ , c'est-à-dire leur concentration dans les lymphocytes T activés (voir l'**Annexe D**), analysée par cytométrie de flux
- La concentration extracellulaire en IL-2 et IFN- γ , grâce à une technique ELISA
- La prolifération des lymphocytes T, en utilisant un essai à la thymidine tritiée

Les résultats montrent que les patients ayant reçu de la cyclosporine A voient leur taux d'IL-2 et d'IFN- γ significativement réduit. Ceci est l'effet thérapeutique souhaité, puisque la cyclosporine est un inhibiteur de sécrétion des cytokines. Mais l'observation la plus intéressante est qu'après réexposition à la seule boisson verte si particulière gustativement parlant, sans cyclosporine, l'effet est identique, et les taux d'IL-2 et d'IFN- γ chutent. Bien évidemment, cela n'est pas dû à un quelconque effet résiduel de la cyclosporine A. En effet, une analyse intermédiaire réalisée sur 21 des 34 patients à J8 a montré un retour à la normale des taux d'IL-2 et d'IFN- γ . De plus, aucune trace de cyclosporine A n'a été détectable dans la circulation sanguine.

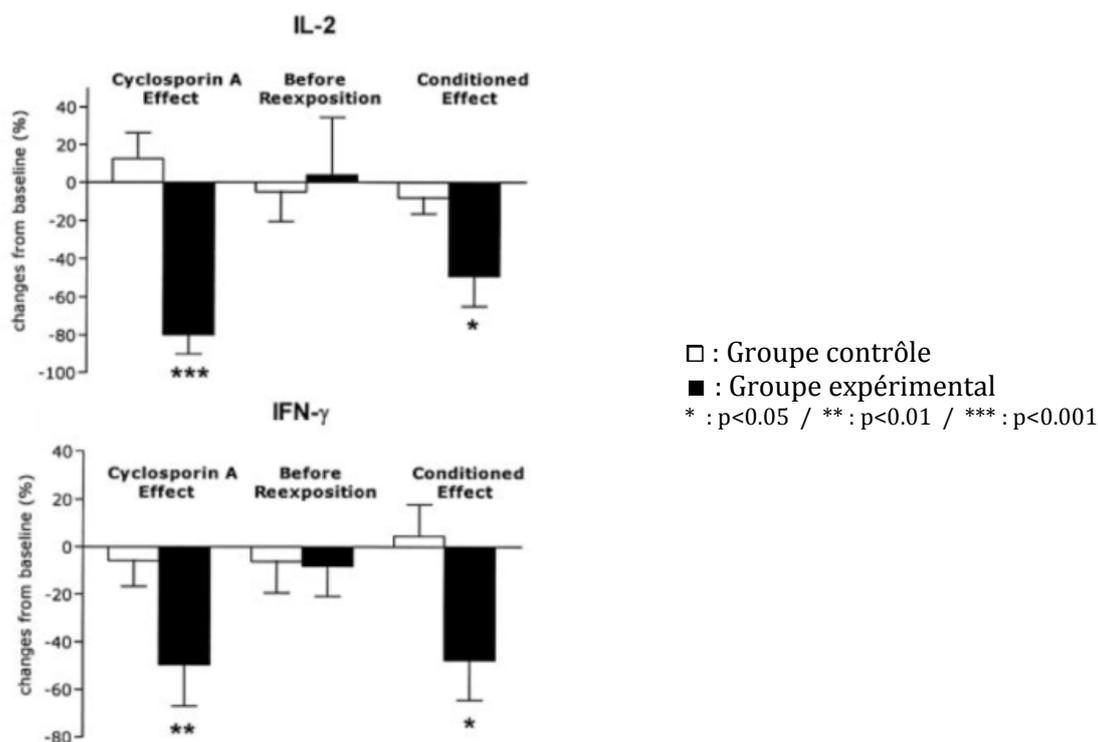


FIGURE 27 - TAUX D'ARN D'IL-2 ET D'IFN- γ MESURES PAR PCR QUANTITATIVE

En réalité, plusieurs effets se combinent pour donner les effets de ce conditionnement thérapeutique. Comme le montre les graphiques de la **FIGURE 27** ci-dessus, l'expression des gènes de cytokine est réduite, ce qui se traduit par une diminution de la production d'IL-2 et d'IFN- γ par les lymphocytes T activés, donc également une réduction de la concentration extracellulaire de ces deux protéines. De plus, il a été montré que la capacité fonctionnelle des lymphocytes T à proliférer était diminuée, ce qui là aussi va dans le sens d'une diminution du taux d'IL-2, qui sert normalement à la prolifération et la maturation des lymphocytes T.

Cette étude montre donc qu'après une association répétée entre un immunosuppresseur et une nouvelle boisson très distinguable, la réexposition à ce breuvage seul est suffisant pour susciter une suppression immunitaire de la même façon que le ferait le médicament. Il mime l'effet thérapeutique de la substance active, et est par conséquent spécifique. Le résultat est visible à tous les niveaux impactés par le traitement d'origine, aussi bien en ce qui concerne l'expression génétique que la production intra et extracellulaire de cytokines par les lymphocytes activés. Même si le mécanisme reste encore mal connu, l'explication la plus probable est une médiation par voie neuroendocrine, mais plus probablement neurologique qu'hormonale.

Ainsi, il pourrait être utile d'instaurer un conditionnement thérapeutique en complément des médications actuelles, afin de moduler les fonctions immunitaires aussi bien cellulaires et humorales. Cette méthode pourrait en effet être appliquée dans les réactions du greffon contre l'hôte, les réponses d'hypersensibilité retardée et les pathologies nécessitant l'intervention des anticorps, des cellules Natural Killer (NK), etc...

◇ Effet placebo et sécrétion hormonale :

L'effet placebo développé grâce au conditionnement peut également être observé dans le domaine hormonal, comme le montre une étude menée en 2003 par F. Benedetti et A. Pollo (13). Ils ont recruté 95 volontaires sains qu'ils ont équitablement répartis en 9 groupes. Le premier est le groupe contrôle, dans lequel aucun traitement quel qu'il soit n'est donné. Il sert, grâce aux prises de sang réalisées (1 toutes les 15 minutes sur une durée totale de 90 minutes, 3 jours consécutifs) de montrer les variations normales existant dans la sécrétion plasmatique d'hormone de croissance (GH : Growth Hormone) et de cortisol. Comme le montre la **FIGURE 28**, 2 sous-groupes peuvent être fait. Les groupes A, B, C et D, mis en fond orange, s'intéressent aux variations plasmatiques de la GH, alors que les groupes E, F, G et H, sur fond violet, s'attachent à montrer celles du cortisol. Les groupes A, B, E et F, s'ils ne reçoivent que des injections de NaCl, obtiennent de la part du personnel soignant une suggestion verbale soit d'augmentation soit de diminution de l'hormone considérée. Quant aux groupes C, D, G et H, ils ont subi au préalable de la suggestion verbale, un conditionnement thérapeutique à l'aide de sumatriptan dosé à 6mg. Cette substance, qui est un puissant agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, stimule la sécrétion de GH et inhibe celle de cortisol. Des prises de sang ont été réalisées pour chacun des groupes 15 minutes avant l'injection, puis directement après l'injection, puis toutes les 15 minutes jusqu'à 75 minutes.

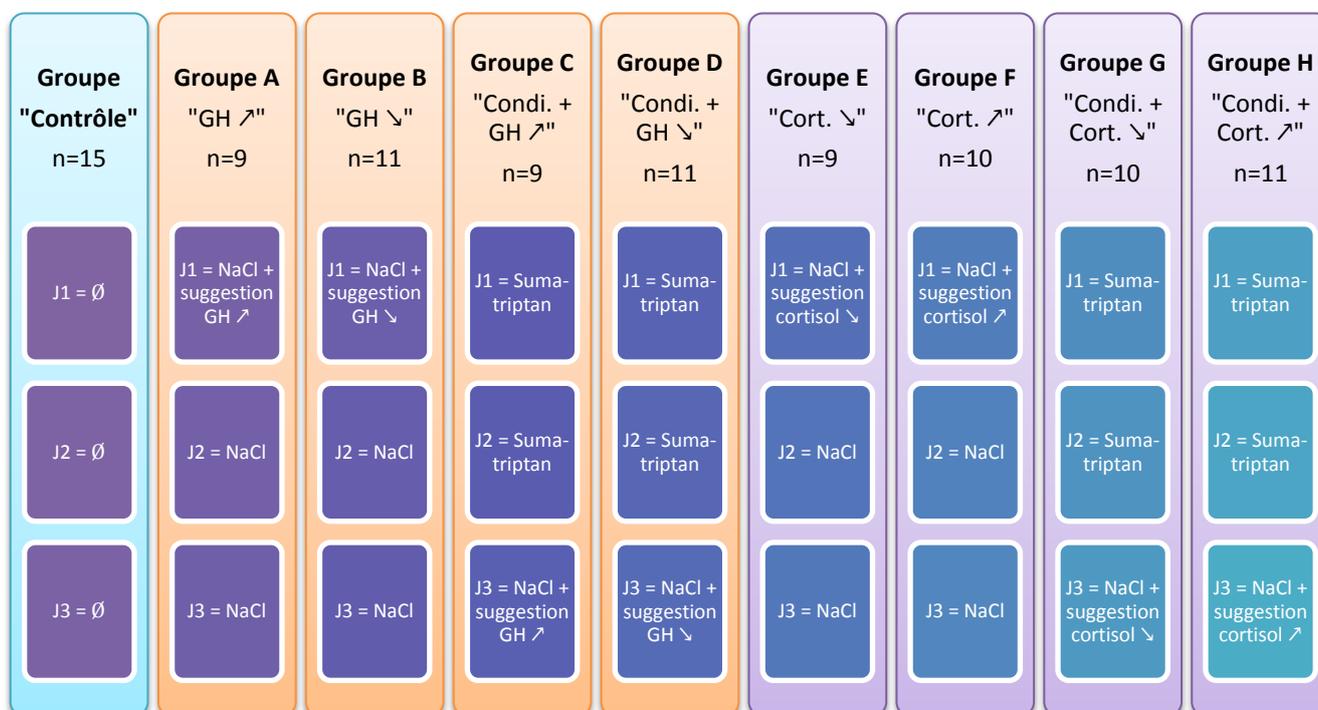


FIGURE 28 - SCHEMA DE L'ETUDE "EFFET PLACEBO ET SECRETION HORMONALE"

Les résultats montrent que normalement, les sécrétions de GH et de cortisol ne varient pas d'un jour à l'autre. Si une suggestion verbale d'augmentation ou de diminution de ces hormones est transmise au patient, aucun changement n'est visible dans les concentrations plasmatiques. En revanche, lorsque le conditionnement au sumatriptan est effectué, les résultats sont bien différents. En effet, les sujets voient leur taux de GH augmenter et celui de cortisol diminuer, et ce quel que soit le sens de la suggestion verbale reçue.

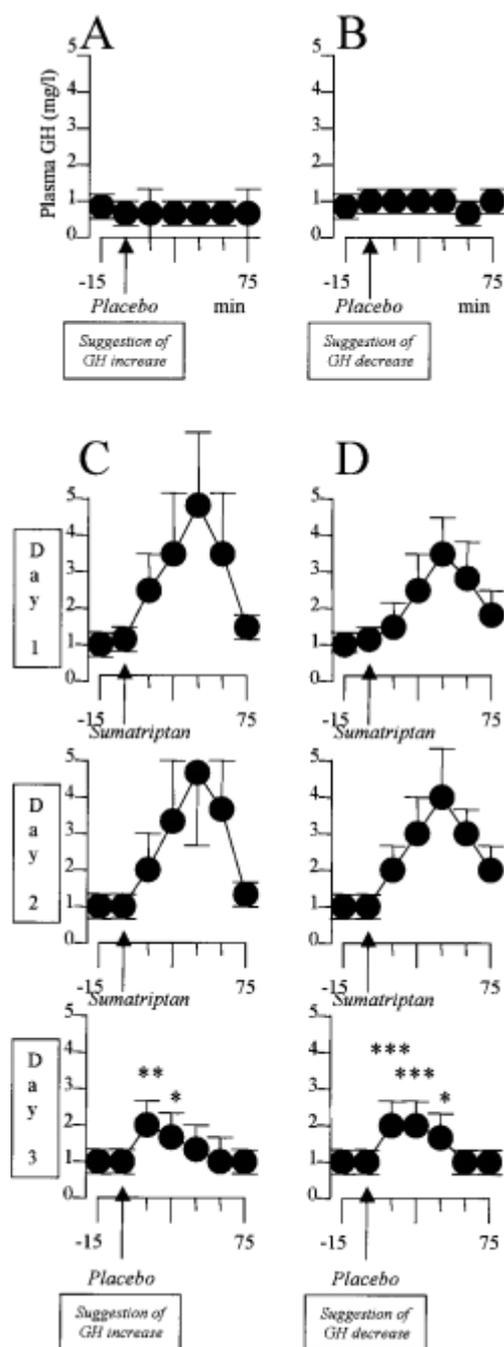


FIGURE 29 - EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE GH

* $p < 0,05$ / ** $p < 0,03$ / *** $p < 0,01$

La **FIGURE 29** montre bien que le NaCl, substance placebo, mime les effets du sumatriptan. Ici, la suggestion verbale n'a donc aucun impact sur l'apparition ou non de l'effet placebo. Le stimulus conditionnel est représenté par l'action d'injecter une substance, et l'environnement du patient n'intervient en rien, contrairement à ce qui pouvait se produire dans les domaines de la douleur et de l'immunité.

En conclusion, l'effet placebo n'est pas la résultante d'un seul phénomène. Au contraire ceux-ci se combinent et s'influencent, afin de donner une réponse biologique complexe. La suggestion verbale modifie les attentes du patient, ce qui est l'origine des mécanismes placebos « conscients », comme le sont l'analgésie et l'amélioration des performances motrices. Il est toutefois important de souligner que le terme « conscient » ne signifie pas que la personne va consciemment décider de ne plus avoir mal, mais que son esprit va interpréter les signaux qu'il reçoit en les modulant selon ses émotions, ses souvenirs et ses expériences. En revanche, le conditionnement est à lui seul responsable de processus placebos « inconscients », par exemple les sécrétions hormonales. Mais il peut également modifier les attentes du patient, ce qui donne accès aux phénomènes placebos « conscients ».

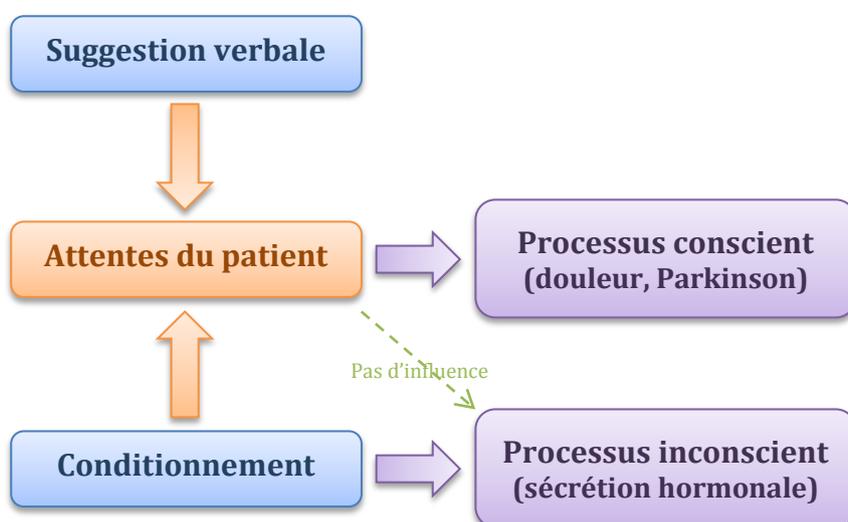


FIGURE 30 – BILAN

2.4 L'ENVIRONNEMENT DU PATIENT

L'environnement du patient est quelque chose de très important tant dans le déroulement de la prise en charge normale que dans la réalisation des essais cliniques. En effet, le patient regarde autour de lui, voit ce que le personnel médical fait, entend ce qu'il dit, et de là, analyse les informations pour renforcer ou amoindrir ses attentes de résultats. Mais l'attitude et la suggestion verbale des médecins, infirmières et pharmaciens n'est pas le seul levier permettant de moduler la puissance de l'effet placebo engendré. L'historique du patient est lui aussi à prendre en compte, puisque ses expériences passées vont provoquer une réponse conditionnée à un traitement ou à un geste médical, et/ou influencer dans un sens ou dans un autre ses attentes. De la même manière, l'historique médical de son entourage, si le patient n'a jamais lui-même expérimenté le traitement, va s'appuyer sur les attitudes et les dires de ces personnes afin de se constituer un avis et d'adopter un certain comportement face à la thérapeutique qui lui est proposée. Le langage et l'observation vont donc permettre de construire une réponse par rapport à ce que le patient aura appris concernant le traitement. Il est commun d'évoquer le terme d'« apprentissage social » pour illustrer ce phénomène, dans lequel un observateur, ici le patient, tire des informations de l'observation d'un démonstrateur, ici un autre patient, pour modifier son propre comportement.

Afin de mettre en évidence cet apprentissage social, L. Colloca et F. Benedetti ont mené en 2009 une étude sur 48 femmes volontaires saines (17). Ils les ont réparties en trois groupes expérimentaux, dont seul le premier sera commenté ici. En effet, les groupes 2 et 3 s'intéressent respectivement au conditionnement et à la suggestion verbale, et ont déjà fait l'objet d'un développement dans les chapitres précédents (2.3 et 2.2). Ainsi, les 16 femmes du groupe 1, informées que leurs résultats étaient susceptibles d'être vus par d'autres sujets, ont subi l'expérience suivante. Un démonstrateur ou simulateur, ici un étudiant de 26 ans dont la main avait été préalablement équipée d'électrodes, est placé face à un écran d'ordinateur. Lorsque qu'une lumière rouge apparaît, il doit simuler le fait d'avoir reçu un stimulus électrique douloureux par l'intermédiaire de l'électrode. Lorsque la lumière est verte à l'inverse il doit faire comme si la douleur était contrecarrée par l'activation d'une seconde électrode fixée sur son majeur et provoquant une analgésie. Après 36 signaux lumineux, l'observateur, ici le sujet placé à côté du démonstrateur, prend sa place et est équipé de la même manière. Mais cette fois-ci, tous les stimuli sont douloureux et ce quel que soit la couleur du signal lumineux affiché. Après chaque stimulus, il est demandé au patient de reporter l'intensité de sa douleur sur une échelle numérique (voir **Annexe C**).

Les résultats montrent que les patients notent la douleur survenant après un signal lumineux vert moins douloureuse que celle apparaissant après une lumière rouge, ceci étant valable pour les 18 stimuli « verts » (**FIGURE 31**). Les conditions sont stables, puisqu'il n'y a ni habitude ni sensibilisation au cours de l'expérimentation. De plus, il n'existe pas de corrélation entre le score de douleur reporté par le démonstrateur et l'observateur ($p=0,617$), ce qui montre que le sujet note sa propre perception. Celle-ci est cependant largement influencée par l'observation de l'étudiant simulateur, puisqu'un stimulus vert sera jugé moins douloureux qu'un rouge, alors que l'intensité sera strictement identique.

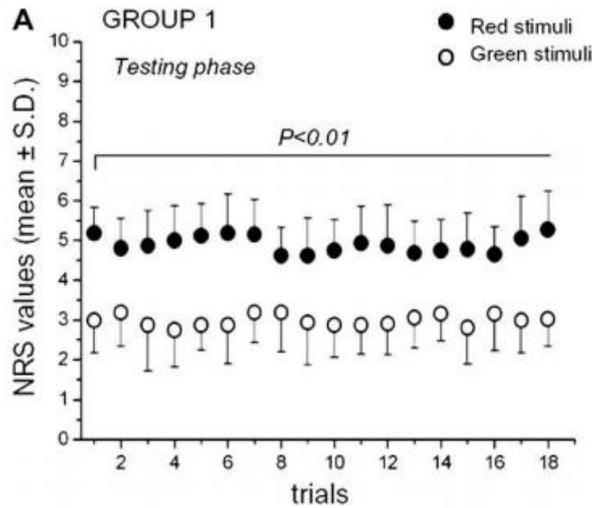


FIGURE 31 - REPONSE PLACEBO OBSERVEE LORS D'UN APPRENTISSAGE SOCIAL

Dans le but de déterminer quel aspect de la personnalité des sujets intervenait dans cette réponse placebo provoquée par l'apprentissage social, chaque personne a dû compléter un questionnaire d'Interpersonal Reactivity Index (IRI), afin de connaître leur degré d'empathie, c'est-à-dire leur comportement face à l'expérience d'un autre. Plus de détails sont donnés en **Annexe E**. Les résultats de réduction de la douleur ont été corrélés avec ceux des 4 sous-catégories du test IRI, et une corrélation positive a été trouvée entre la douleur et la préoccupation de l'autre (Empathy Concern en anglais) ($p < 0,026$) comme le montre la **FIGURE 32**.

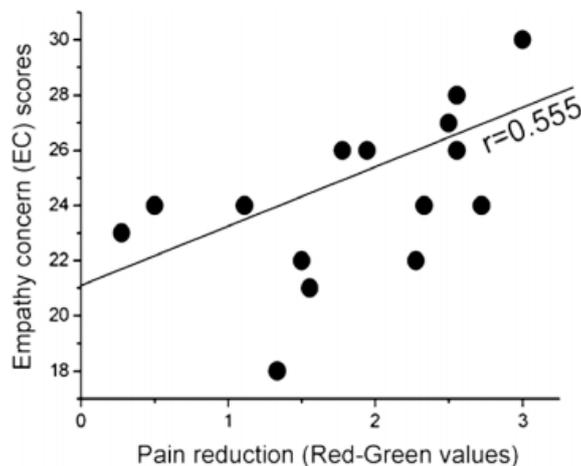


FIGURE 32 - CORRELATION ENTRE LA PREOCCUPATION DE L'AUTRE ET REDUCTION DE LA DOULEUR

Ceci permet donc de dire que l'apprentissage social par l'observation induit une réponse placebo, indépendante du report de douleur du démonstrateur, mais plutôt liée à l'empathie qu'éprouve l'observateur pour le démonstrateur. En effet, le sujet, interpellé par l'expérience que vient de subir la personne à côté de lui, se soucie de ce qu'elle ressent, et ressent à son tour par compassion, le sentiment que l'autre semble éprouver.

2.5 LA NEUROBIOLOGIE

L'effet placebo est, comme nous venons de le voir, un phénomène qui se déclenche par l'intermédiaire des rouages psychologiques. Cependant, la force de l'esprit ne peut pas, à elle seule, provoquer de modifications biologiques profondes, comme l'immunosuppression ou la sécrétion hormonale. En réalité, des mécanismes neurobiologiques sont aux commandes de l'effet placebo, permettant de voir apparaître des modifications biologiques mesurables.

Depuis le début des années 1980, les scientifiques étudient avec attention l'effet placebo dans le domaine de la douleur. En effet, le ressenti douloureux des patients est fortement subjectif, et peut être influencé par de nombreuses actions, comme l'attente du résultat, la suggestion verbale ou le conditionnement. Ainsi, l'effet non spécifique prend une place importante dans l'effet thérapeutique global, et permet de mettre en évidence un effet placebo vrai plus facilement que d'autres pathologies. En 2002, Petrovic et al publient un article (18) dans lequel ils mettent en évidence la relation existant entre le soulagement de la douleur après administration d'un antalgique ou d'un placebo. En effet, en utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP ou PET-scan en anglais), ils comparent l'activité cérébrale de 3 groupes de patients. Les premiers reçoivent un traitement analgésique morphinique de courte durée, le rémifentanil (ULTIVA®), les seconds un placebo, et les troisièmes aucun traitement. Chez chacun d'eux, 2 conditions peuvent être induites, soit une douleur par brûlure légère, soit une simple sensation de chaleur non douloureuse. Après avoir réalisé les analyses pour les 6 conditions, ils ont analysé les données. Afin d'apprécier les effets de la douleur, ils ont superposés les images cérébrales des patients des 3 groupes subissant un stimulus douloureux, puis ils ont supprimé les zones correspondant à ces mêmes sujets lorsque la stimulation n'était plus douloureuse. Par cette méthode, ils ont mis en évidence que la douleur provoque une augmentation de l'activité cérébrale dans le cortex insulaire, le thalamus et la partie caudale du cortex cingulaire antérieur (**FIGURE 33**, images A). En procédant de la même manière, ils observent l'effet de l'antalgique, se liant aux récepteurs opioïdes, et provoquant une forte activité cérébrale dans tout le cortex cingulaire antérieur, et notamment la partie rostrale (**FIGURE 33**, image B). Petrovic et al constatent que l'effet placebo active la même région que la douleur, à savoir la zone du cortex cingulaire antérieur rostral, de manière plus ciblée et tout aussi intensément (**FIGURE 33**, image C). En réalité c'est tout un réseau neuronal qui s'active lorsqu'un patient ressent un soulagement de sa douleur, que ce soit grâce à l'administration d'opioïdes ou de placebo (**FIGURE 34**, images A et B). Plus intéressant encore, les deux mécanismes ont en commun une portion de ce réseau, comme le montre la **FIGURE 34C**. Afin de s'en assurer, Petrovic et al administrent à tous les sujets de la naloxone, un puissant antagoniste opioïde, et constatent que les effets antalgiques du rémifentanil et du placebo sont tous deux inhibés. Ceci démontre bien que l'effet analgésique placebo est médié par le réseau neuronal opioïde. Ainsi, lorsqu'un patient a déjà été confronté à une douleur, lui-même ou par l'observation de quelqu'un d'autre, il éprouve certains sentiments, comme la crainte de souffrir, aussitôt accompagné de désir de soulagement par le traitement administré. Le cortex cingulaire antérieur, particulièrement actif à cet instant, enregistre les informations pour pouvoir les traiter, et les transformer en actions. Pour ce faire, la voie descendante de la douleur est empruntée. Du cortex cingulaire antérieur partent des faisceaux nerveux qui rejoignent la substance grise périacqueducale. Par l'intermédiaire de connexions synaptiques utilisant les endorphines, cette zone est activée, puis active à son tour certains noyaux du tronc cérébral, comme celui du Raphé (**FIGURE 35**).

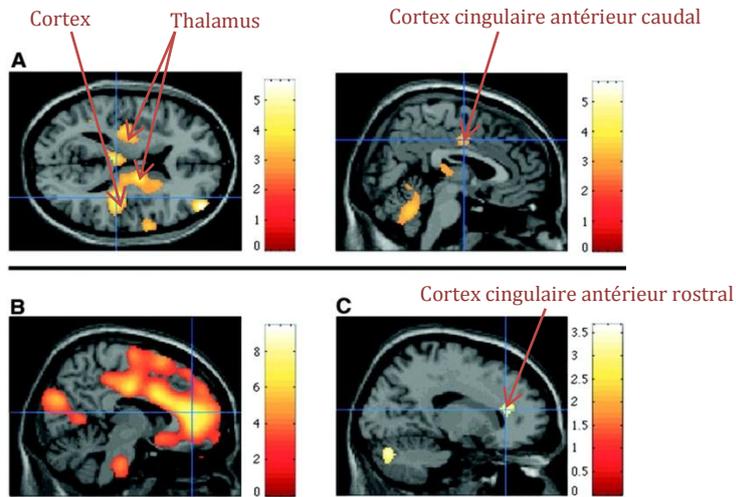


FIGURE 33 - ACTIVITE CEREBRALE MESUREE PAR TEP-SCAN

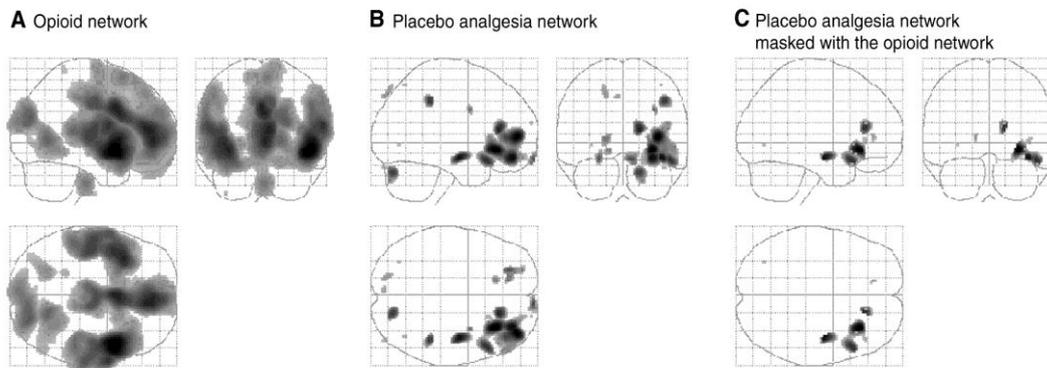


FIGURE 34 - RESEAU NEURONAL ACTIVE LORS D'UNE ANALGESIE PROVOQUEE PAR OPIOÏDES OU PLACEBO

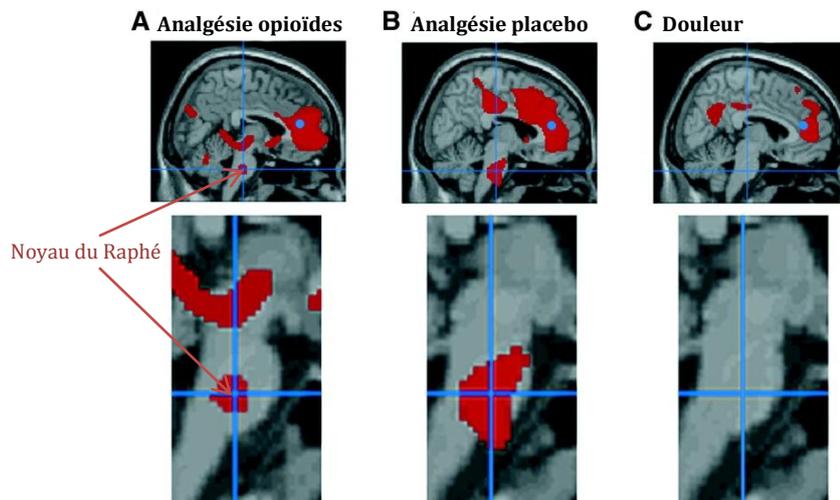


FIGURE 35 - RESEAU NEURONAL LORS D'UNE ANALGESIE PAR OPIOÏDES ET PLACEBO

Eippert et son équipe, en 2009, vont plus loin, en démontrant par leurs analyses que la réponse analgésique placebo emprunte bel et bien la voie descendante du contrôle de la douleur ((19) et (20)). En effet, ils mettent en évidence que le cortex préfrontal dorsolatéral se trouve particulièrement actif lorsque la douleur est ressentie. Celui-ci, par l'intermédiaire de substances opioïdes endogènes, stimule le cortex cingulaire antérieur rostral. S'enclenche alors toute la cascade descendante de la douleur, avec l'activation de l'hypothalamus, de la substance grise périaqueducale puis du noyau réticulaire présent dans la moëlle épinière. Ces derniers exercent un contrôle négatif sur la corne dorsale de la moëlle épinière, zone où toutes les fibres nerveuses de la douleur sont regroupées. Ainsi, l'arrivée d'influx nerveux douloureux depuis les zones thalamiques et corticales est supprimée, ce qui permet d'atténuer la douleur (**FIGURE 36**). Ce contrôle négatif persiste jusqu'à suppression totale du phénomène douloureux, dont l'information sera donnée par les voies ascendantes de la douleur. De la même façon que dans les études précédentes, l'emploi de naloxone inhibe totalement l'activité de toutes ces structures, ce qui montre que les communications au sein de ce réseau neuronal se font au moyen de substances opioïdes endogènes.

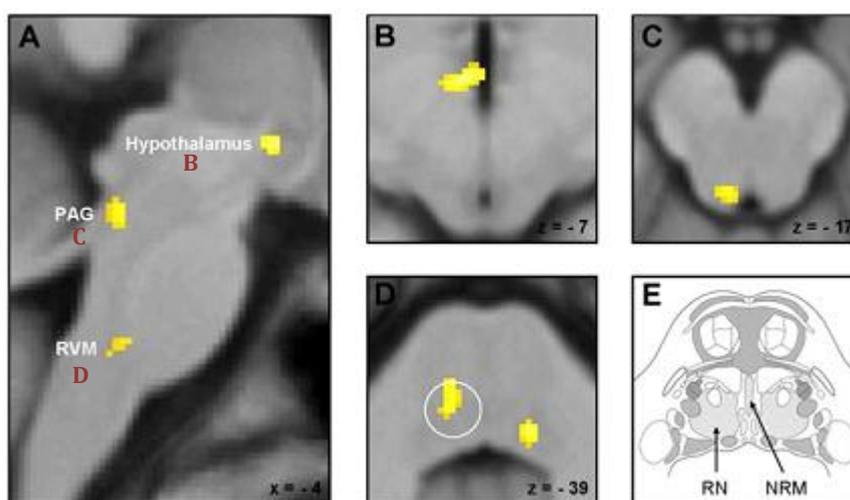


FIGURE 36 - ACTIVITE DU MESENCEPHALE ET DU TRONC CEREBRAL DURANT UNE ANALGESIE PLACEBO

PAG : Substance grise périaqueducale / RVM : Moëlle épinière rostrale ventro-médiale
RN : Noyau réticulaire / NRM : Noyau du Raphé

Le système opioïde endogène n'est pas le seul impliqué dans la réponse placebo. En effet, dès 2001, R. De la Fuente-Fernandez et al émettent l'hypothèse que l'effet placebo dans la maladie de Parkinson se produit grâce à l'activation du système dopaminergique nigro-strié (21). A l'aide de 6 patients parkinsoniens, ils ont étudié les différences entre 2 conditions, la première consistant en l'administration en double-aveugle d'un placebo ou de L-DOPA, la deuxième représentant le traitement classique des malades par L-DOPA. Afin de détecter toute libération endogène de dopamine, ils ont injecté aux sujets du raclopride marqué, qui rentre en compétition avec la dopamine pour la fixation aux récepteurs D2/D3 dopaminergiques. De la Fuente-Fernandez et son équipe ont noté une diminution significative de la liaison du raclopride au niveau du noyau caudé et du putamen chez les patients soumis à la condition 1 et recevant le placebo. Ceci montre qu'il y a eu libération de dopamine endogène dans ces régions du striatum dorsal. Les scientifiques concluent alors que dans la maladie de Parkinson, le placebo induit une sécrétion dopaminergique. Selon eux, ceci est provoqué par l'attente du résultat, puisque tous les malades connaissent déjà l'effet de la L-DOPA, et espèrent que la nouvelle thérapeutique en

fera au moins autant. En anticipant leur amélioration de santé, ils activent le circuit de la récompense, dont fait partie de la voie nigro-striée.

Suite à cette étude, De la Fuente-Fernandez et al décident de continuer leur recherche, et publient en 2002 un second article (22). Cette fois-ci, 2 groupes de patients sont formés, tous ayant reçu juste avant le début de l'étude une injection de raclopride radiomarquée.

- ◇ Le groupe 1, dit groupe placebo, composé de 6 patients atteints de la maladie de Parkinson, sont informés 1 mois avant le début de l'essai qu'ils allaient recevoir sur une journée 4 injections sous-cutanées, l'une étant placebo (NaCl), et les 3 autres, 3 doses différentes d'apomorphine, un agoniste dopaminergique direct. Même s'il leur est dit que l'ordre d'injection serait aléatoire, celui-ci est fixé, afin de pouvoir plus facilement comparer les résultats. Ainsi, le NaCl est injecté en premier, puis 0,03 mg/kg d'apomorphine, 0,06 mg/kg et enfin 0,12 mg/kg. Après chaque injection, un TEP-scan est réalisé. Par ailleurs, chacun de ces patients doit subir un TEP-scan sur une autre journée, dans le but d'évaluer leur taux basal de liaison du raclopride marqué.
- ◇ Le groupe 2, dit ouvert, est composé lui aussi de 6 patients parkinsoniens, informés du protocole dans les moindres détails. Ils savent donc que la première injection est du NaCl, que la seconde est une dose de 0,03 mg/kg d'apomorphine, et la troisième une dose de 0,06 mg/kg.

Chez tous les patients du groupe 1, l'administration du placebo est suivie d'une diminution de la liaison du raclopride marqué aux aires du striatum ventral, et plus particulièrement au niveau du noyau accumbens (**FIGURE 37**, $p < 0,01$). Les résultats se trouvent être similaires dans le groupe 2 pour l'injection de 0,06 mg/kg d'apomorphine.

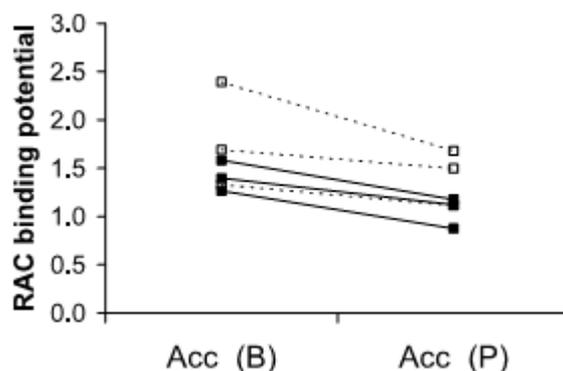


FIGURE 37 - TAUX DE LIAISON DU RACLOPRIDE MARQUE AU NOYAU ACCUMBENS CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE 1

Acc_(B) : taux basal de liaison du raclopride marqué au noyau accumbens
Acc_(P) : taux de liaison du raclopride marqué au noyau accumbens après l'injection placebo

Il existe cependant des différences entre les patients du groupe 1. En effet, 3 patients ont ressenti une amélioration clinique après l'injection du placebo, alors que les 3 autres n'ont ressenti aucun bénéfice. Comme le montre la **FIGURE 38**, les patients se sentant physiquement mieux ont eu une plus grande diminution de la liaison du raclopride marqué aux zones du striatum dorsal (noyau caudé ($p < 0,05$) et putamen ($p < 0,01$)). Ils ont donc libéré d'avantage de dopamine endogène que les autres. Cependant, il n'existe aucune différence en ce qui concerne le noyau accumbens ($p = 0,23$).

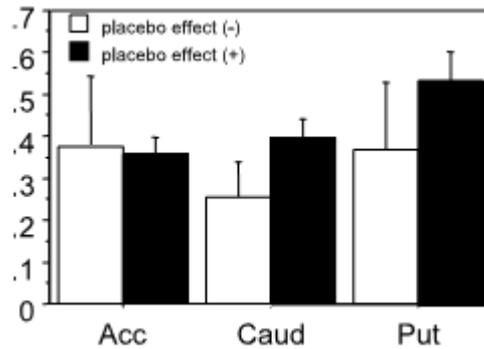


FIGURE 38 - TAUX DE LIAISON DU RACLOPRIDE MARQUE SUR LE NOYAU ACCUMBENS (ACC), LE NOYAU CAUDE (CAUD) ET LE PUTAMEN (PUT)

Histogrammes blancs : patients ressentant une amélioration clinique
 Histogrammes noirs : patients ne ressentant aucune amélioration clinique

De la Fuente-Fernandez et son équipe concluent sur le fait qu'il existe 2 phénomènes indépendants. Le premier se rattache au striatum dorsal (noyau caudé et putamen), pour lequel la libération de dopamine endogène est d'autant plus importante que le patient ressent une amélioration clinique. Ainsi, l'effet placebo biochimique provoque un effet placebo clinique objectif, basé sur le circuit de la récompense. En revanche, dans le striatum ventral (noyau accumbens), la libération de dopamine induite par le placebo est la même quel que soit le ressenti des patients, et a lieu grâce à l'attente du résultat. Ainsi, la sécrétion dopaminergique suite aux espérances de guérison du malade suit une loi du type tout ou rien au niveau du striatum ventral, alors que dans le striatum dorsal elle suit un modèle gradué.

Ce circuit de la récompense semble donc être une piste à explorer afin de mieux comprendre les mécanismes de l'effet placebo. Chacun se rappelle certainement quand, étant enfant, la douleur passait après avoir obtenu un bonbon ou un « bisou magique ». Ceci n'est évidemment qu'un effet placebo, basé sur le circuit de la récompense. Chez les adultes, le concept n'est pas très éloigné de cet exemple, juste plus élaboré. En 2007, des chercheurs américains, D. Scott et al (22), étudient le phénomène. Partant des observations de leurs prédécesseurs, ils élaborent un essai dans lequel ils comparent l'activité synaptique de sujets sains dans 2 situations différentes. Dans un premier temps, ils mettent en place une étude classique d'évaluation de l'effet placebo face à une douleur artificielle. Puis dans un second temps, ils reprennent le principe de récompense monétaire de Knutson. Le sujet fixe pendant 1000 ms un écran sur lequel est affichée une somme d'argent (de 0 à 5\$). Pendant les 2500 ms suivantes, ce stimulus visuel disparaît, laissant la personne espérer gagner la récompense. Lorsqu'un signal apparaît, le sujet doit appuyer sur un bouton et, s'il a été suffisamment rapide, il est affiché « You win ! » pendant 1000 ms. Dans les 2 expérimentations, les résultats sont similaires. En effet, l'anticipation, que ce soit d'effet analgésique ou de récompense monétaire (FIGURE 39, A et C), provoque une augmentation de l'activité synaptique dopaminergique du noyau accumbens (droit et gauche). De plus, cette activation est d'autant plus importante que la personne espère bénéficier de l'amélioration de santé (analgésie) ou de la somme maximale d'argent (5\$).

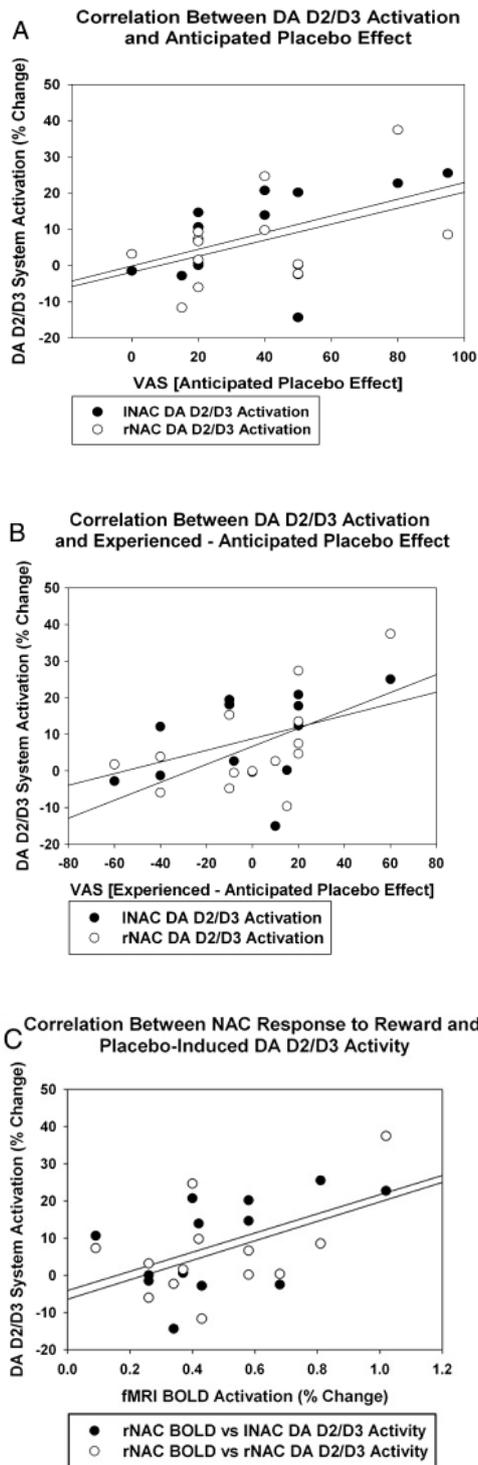


FIGURE 39 - CORRELATION ENTRE LA LIBERATION DE DOPAMINE PAR LE NOYAU ACCUMBENS ET L'EVALUATION DE L'EFFET PLACEBO PAR UNE ECHELLE EVA

L'effet placebo emprunte donc le circuit de la récompense pour que les retentissements biochimiques soient traduits en informations cliniquement interprétables. Le réseau neuronal engagé est composé de plusieurs structures travaillant de concert. Comme l'illustre la **FIGURE 40**, la voie inhibitrice descendante de la douleur, basée sur des communications synaptiques opioïdes, et le circuit de la récompense, fondé sur les échanges dopaminergiques, sont activés de manière parallèle. Mais ils ne travaillent pas chacun pour leur compte, puisqu'il existe des interconnexions.

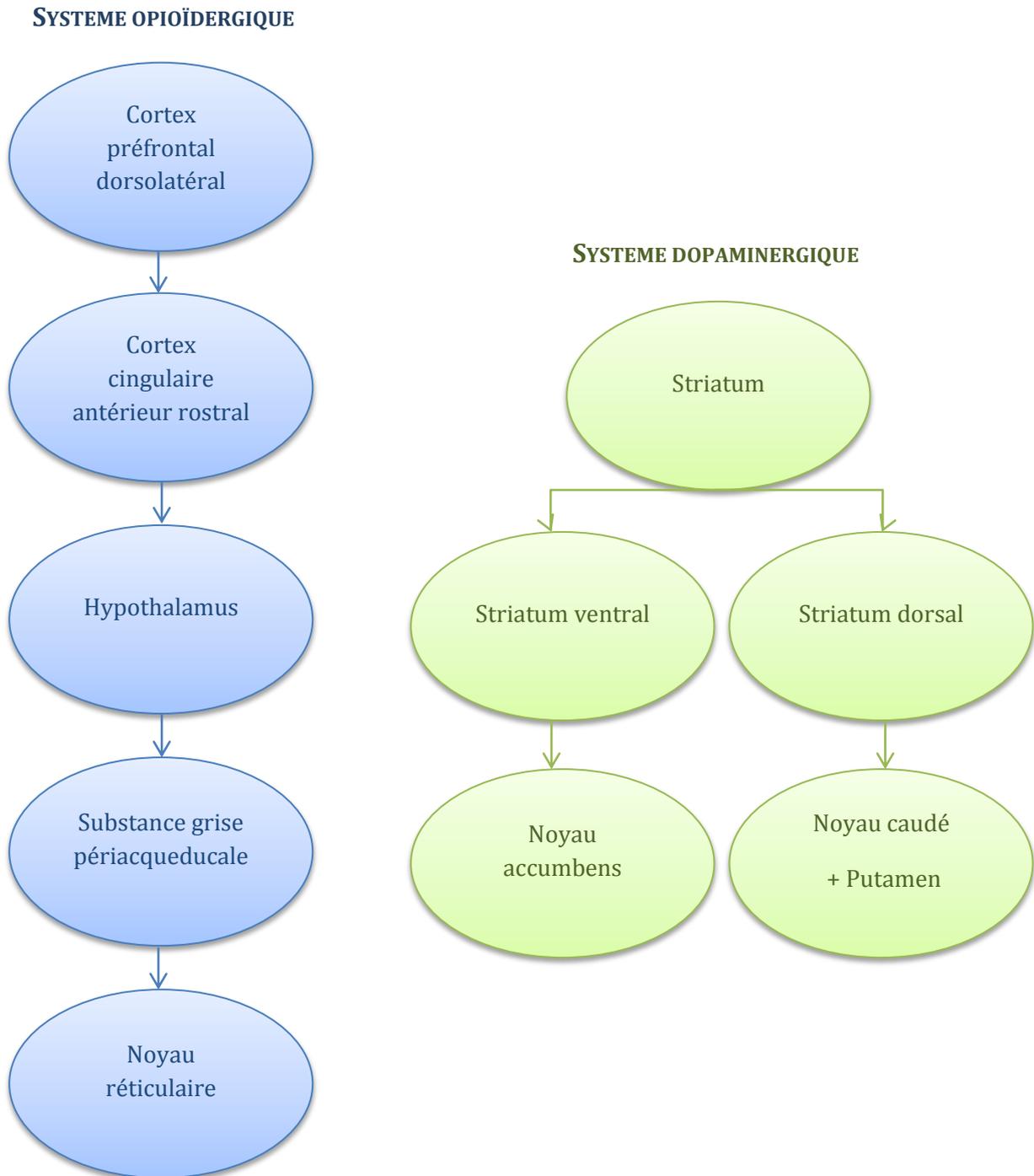


FIGURE 40 - RESEAU NEURONAL IMPLIQUE DANS L'EFFET PLACEBO

3 L'EFFET PLACEBO : UTILISABLE EN PRATIQUE ?

3.1 LES HYPER-REPONDEURS A L'EFFET PLACEBO

Au cours des différentes études sur l'effet placebo, et sur les médicaments de manière générale, il est apparu que toutes les personnes ne présentaient pas une réponse clinique similaire. Les scientifiques ont mis en évidence que certains sujets présentent une plus forte propension à développer un effet placebo. Ces derniers, nommés « répondeurs » ou « hyper-répondeurs », doivent être identifiés pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés visant à démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament, ces patients, lorsqu'ils sont inclus dans les bras placebos, vont présenter une amélioration de santé bien supérieure à la moyenne, à cause d'une majoration de l'effet non spécifique dont l'effet placebo fait partie. Ils vont donc modifier les résultats du groupe, ce qui peut amener les scientifiques à conclure que l'effet dans le groupe placebo n'est pas significativement différent de celui de la nouvelle thérapeutique, donc que celle-ci n'est pas efficace. Les hyper-répondeurs doivent donc être repérés avant le début de toute étude, afin d'éviter de les inclure. Il en va de même pour une étude clinique sur le placebo, puisque les répondeurs, plus réceptifs que les autres, vont tirer les résultats vers le haut, et les chercheurs risquent de conclure, à tort, que l'effet placebo est particulièrement élevé dans la pathologie considérée.

Si l'effet placebo s'explique largement par les caractères psychosociologiques du patient, les études récentes montrent que des phénomènes neurobiologiques se manifestent afin de faire le lien entre effet placebo biochimique et effet placebo clinique. Depuis une dizaine d'années, les scientifiques explorent de plus en plus le fonctionnement du cerveau humain, ce qui les a conduits à mettre en évidence que certaines zones se trouvent particulièrement activées lors d'une réponse placebo. Cette activation provoque des réactions biochimiques en cascade, permettant de créer des manifestations cliniquement mesurables. Ces études ont également permis d'évaluer les différences interindividuelles, à l'origine des différents niveaux de réponse à l'effet placebo.

En 2011, T. Wager et al publient un article dans lequel ils décrivent leur étude visant à prédire la capacité des personnes à développer une analgésie placebo en fonction de leurs différences cérébrales individuelles (23). Pour cela, ils se basent sur une nouvelle technique d'analyse statistique, le LASSO-PCR (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator – Principal Components Regression), qui s'appuie sur la méthode de régression linéaire multiple des moindres carrés, mais pour laquelle les variables sont réduites aux principales. Dans le cadre de cette étude, le LASSO-PCR permet à la fois d'estimer la précision du modèle prédictif sur l'ensemble du cerveau, et d'établir une carte compréhensible des voxels (pixels en 3 dimensions) impliqués dans cette prédiction. La technique de régression standard, qui analyse chaque voxel indépendamment en ignorant les influences qu'ils exercent les uns sur les autres, considère que l'analgésie placebo est le moyen prédictif et que les données issues de chaque voxel du cerveau représentent le résultat attendu. Or, afin de quantifier dans quelle mesure l'effet placebo analgésique peut être prédit par l'activité de groupe de voxels, il est nécessaire d'utiliser la technique du LASSO-PCR, qui considère que l'analgésie placebo est le résultat, tandis que l'activation des groupes de voxels constitue le moyen prédictif.

Wager et son équipe ont en réalité ré-analysé 2 de leurs précédentes études. Dans le cadre de l'étude numéro 1, 24 sujets sains ont été soumis à une IRM fonctionnelle alors qu'ils recevaient des chocs électriques sur le poignet droit, aléatoirement douloureux ou non. Chaque personne a été étudiée dans 2 conditions, l'une placebo, dans laquelle une crème inerte décrite comme étant fortement antalgique leur a été appliquée, l'autre contrôle, au cours de laquelle la même crème inerte n'a pas été présentée comme ayant des propriétés analgésique. En plus des images cérébrales fournies par l'IRM fonctionnelle, il a été demandé à chaque patient de noter la douleur ressentie après chaque stimulus selon une échelle visuelle analogique (voir **Annexe D**). Dans l'étude numéro 2, 23 individus ont été soumis à une expérimentation quasiment identique à la première, à la différence près que la douleur était induite par un stimulus chaud appliqué sur l'avant-bras gauche. A partir des données de ces 2 études, 5 analyses ont été effectués :

- ◇ L'analyse 1 se base sur la méthode de régression linéaire standard pour prédire l'analgésie placebo en fonction de l'activité cérébrale durant l'anticipation de la douleur. Les résultats montrent que les personnes présentant les plus fortes réponses analgésiques placebo présentent une hausse d'activité (en rouge, orange et jaune) durant l'anticipation de la douleur au niveau du cervelet, du lobule pariétal inférieur, du cortex préfrontal (dorso-, ventro- et orbitofrontal) et de certaines zones du cortex moteur. De plus, ces mêmes sujets présentent également une diminution d'activité cérébrale (en bleus) durant l'anticipation de la douleur au niveau du lobe temporal (opercule pariétale, cortex somato-sensoriel secondaire SII), du cortex cingulaire antérieur moyen et rostro-ventral, et de façon sous-corticale dans le globus pallidus. En revanche chez les non-répondeurs, les zones cérébrales qui étaient inhibées chez les répondeurs sont au contraire activées.

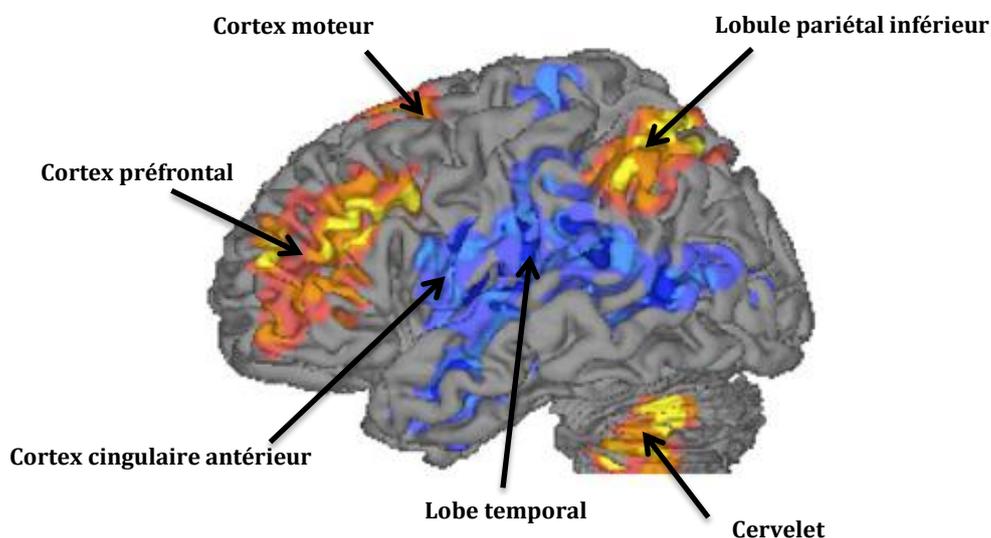


FIGURE 41 - ACTIVITE CEREBRALE DURANT L'ANTICIPATION DE LA DOULEUR PREDISANT L'EFFET ANALGESIQUE PLACEBO, SELON LA METHODE DE REGRESSION LINEAIRE STANDARD

A partir de cette observation, les scientifiques en ont conclu que ces zones cérébrales étaient en réalité organisées en réseaux, dont 3 d'entre eux sont à l'origine de la caractéristique hyper-répondeur des individus :

- ✖ En rouge le réseau frontal-pariétal, et en jaune le réseau frontal antérieur, sont positivement corrélés avec l'analgésie placebo. L'augmentation d'activité cérébrale dans ces zones pendant la phase d'anticipation de la douleur est un moyen de prédire si une personne est hyper-répondeuse ou non.
- ✖ En bleu le réseau temporal-SII est négativement corrélé avec l'analgésie placebo. En effet, cette zone voit son activité diminuée durant l'anticipation de la douleur, ce qui représente là aussi un élément prédictif de la condition hyper-répondeur.

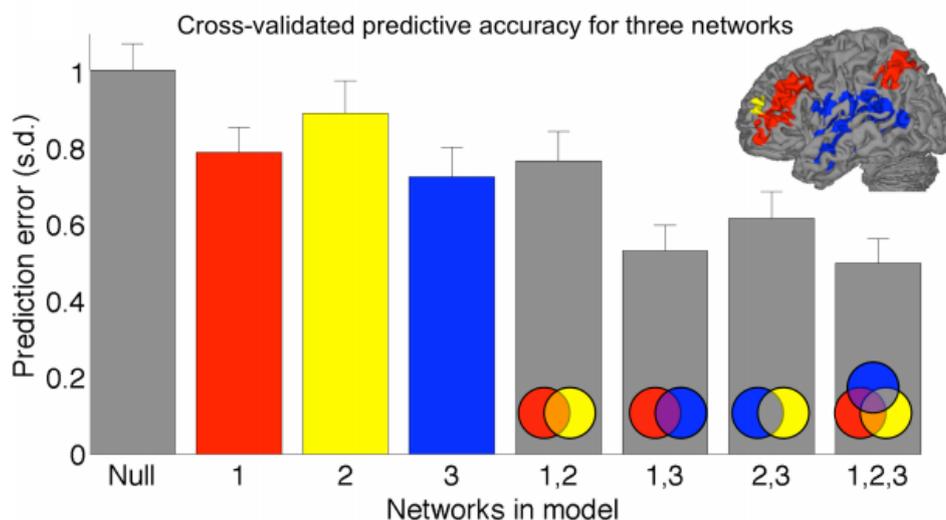


FIGURE 42 - LES 3 PRINCIPAUX RESEAUX CEREBRAUX A L'ORIGINE DE L'ANALGESIE PLACEBO CHEZ LES HYPER-REPONDEURS

Ces 3 réseaux, bien qu'indépendants, peuvent être combinés lors de l'analyse, ce qui diminue l'écart-type et rend la prédiction plus précise.

- ◇ L'analyse 2 se base sur la méthode du LASSO-PCR pour déterminer la précision selon laquelle l'activité cérébrale durant la phase d'anticipation de la douleur est capable de prédire l'effet placebo analgésique. Pour cela, l'analyse est réalisée en excluant les zones cérébrales au niveau desquelles aucune activité liée à l'effet placebo n'a jamais été montrée au cours des études précédentes, à savoir les régions hautes du lobe pariétal, le lobe occipital, et le cortex moteur. De plus, elle permet de réaliser une comparaison avec les résultats issus de l'analyse 1, en superposant les images d'IRM fonctionnelle issues des 2 observations. La **FIGURE 43** indique en orange foncé et en bleu foncé les zones cérébrales ayant une activité en lien avec la prédiction de l'effet placebo analgésique (respectivement augmentation et diminution d'activité durant l'anticipation de la douleur). En jaune et en bleu clair sont représentés les résultats issus de la méthode classique de régression linéaire. Les zones correspondant à la superposition des images obtenues par les 2 techniques sont en orange clair et bleu moyen.

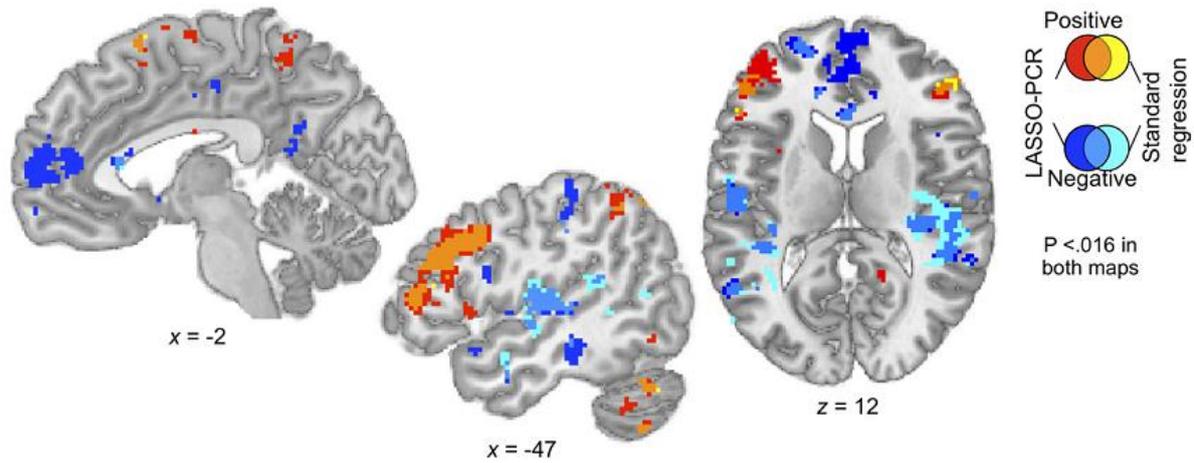


FIGURE 43 - COMPARAISON DE L'ACTIVITE CEREBRALE DURANT L'ANTICIPATION DE LA DOULEUR ANALYSEE PAR LA METHODE STANDARD DE REGRESSION LINEAIRE OU LE LASSO-PCR

La technique du LASSO-PCR met en évidence 2 zones cérébrales supplémentaires, la région pré-génuaire du cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal rostro-médial. Non détectées lors de l'analyse par régression linéaire standard, elles contribuent pourtant à la prédiction de l'effet placebo. De plus, ces zones, déjà étudiées au cours d'études précédentes, sont connues pour être impliquées dans l'anxiété liée à l'attente du résultat, ainsi qu'à la libération d'opioïdes induite par placebo.

Il apparaît que les valeurs p, représentant le risque d'obtenir des faux-positifs, sont plus petites dans le cas du LASSO-PCR que dans la méthode de régression standard, surtout en ce qui concerne la partie gauche du cortex orbito-frontal, la région pré-génuaire du cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal rostro-médial (FIGURE 44).

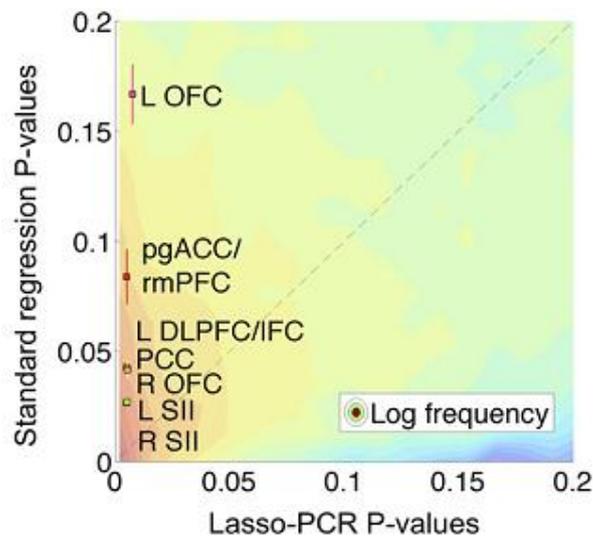


FIGURE 44 - COMPARAISON DES VALEURS-P OBTENUES POUR LA METHODE DE REGRESSION STANDARD ET LE LASSO-PCR

Ces résultats montrent que l'analyse du cerveau entier ne permet pas de mettre en évidence de façon satisfaisante les zones cérébrales prédictives d'un effet placebo analgésique.

En revanche, la technique du LASSO-PCR semble être beaucoup plus adaptée, et doit être privilégiée lors des études futures.

- ◇ L'analyse 3 a permis de déterminer la relation existant entre l'activité cérébrale durant l'anticipation de la douleur et les différents processus psychologiques impliqués dans l'effet placebo. Les résultats indiquent que les facteurs émotionnels sont corrélés aux phénomènes se produisant pendant l'attente du résultat.
- ◇ L'analyse 4 a été réalisée dans le but de savoir si le modèle prédictif établi précédemment, durant la phase d'anticipation, pouvait permettre de prévoir l'ampleur de la réponse placebo pendant la douleur. Pour cela, Wager et al ont, dans une étude complémentaire et indépendante, déterminé une cartographie du réseau cérébral engagé lors d'un processus douloureux, qu'ils ont ensuite comparé à celui obtenu dans l'analyse 2. Les résultats montrent que les zones cérébrales engagées lors de l'anticipation de la douleur et la douleur elle-même sont différentes, ce qui implique que l'analgésie ressentie par les patients et l'effet placebo analgésique n'utilisent pas le même réseau cérébral. Une prédiction est toutefois possible, mais selon des modalités différentes. En effet, la mise en place d'un processus douloureux est précédée d'une légère diminution d'activité dans le cortex pré-frontal dorso-latéral durant l'anticipation, alors que l'analgésie placebo fait suite à une augmentation d'activité dans une partie plus ventrale du cortex pré-frontal dorso-latéral, et dans le cortex frontal inférieur.
- ◇ L'analyse 5 a permis de déterminer si les modifications cérébrales pendant un effet placebo durant la douleur pouvaient être prédictives de l'analgésie placebo. Il semble en réalité qu'une forte réponse placebo soit caractérisée par des modifications dans l'évaluation de la douleur par le patient, et non par l'inhibition de certaines zones cérébrales.

Cette étude de Wager et al a permis de démontrer qu'il existe des patients hyper-répondeurs à l'effet placebo analgésique. Ces personnes peuvent être repérées grâce à leur activité cérébrale durant l'anticipation de la douleur.

Ces dernières années, les chercheurs ont commencé à s'intéresser de plus près à la génétique. Même si peu d'études ont été réalisées à ce jour, les premiers résultats sont concluants et laissent à penser qu'il existe des facteurs génétiques responsables de la condition hyper-répondeur à l'effet placebo. En 2008, Tomas Furmark et al publient un article dans lequel ils montrent que certaines personnes, présentant un profil génétique particulier, présentent une plus forte propension à développer un effet placebo (24). Pour cela, ils ont utilisé les données de 25 patients atteints de Troubles Affectifs Saisonniers (TAS), plus connue sous le nom de dépression saisonnière, et recrutés lors d'une précédente étude. Durant 56 jours, les patients ont reçu le placebo d'un médicament antidépresseur, et ont subi des TEP-scans avant et après l'essai afin d'identifier les zones cérébrales activées. De plus, tous les sujets ont dû répondre à un questionnaire, le CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement, voir en **Annexe G**), visant à déterminer si le traitement provoque bel et bien une diminution de l'anxiété. Grâce à cela, les patients ont été classés comme répondeurs à l'effet placebo si leur score est de 1 ou 2, et à

l'inverse sont jugés non répondeurs s'ils ont de 3 à 7. De plus, chaque personne a subi, le dernier jour de l'étude, un séquençage ADN centré sur deux gènes en particulier, le 5-HTTLPR (transporteur de la sérotonine) et le TPH2 (tryptophane hydroxylase, responsable de la synthèse de sérotonine), tous deux impliqués dans l'action de la sérotonine sur l'humeur. Les résultats montrent que chez les hyper-répondeurs à l'effet placebo, la dépression saisonnière est quasiment endiguée, et leur activité cérébrale est fortement diminuée au niveau de l'amygdale. Il se trouve également que les patients homozygotes pour l'allèle l du 5-HTTLPR présentent une plus grande diminution de l'excitabilité de l'amygdale gauche. Il en va de même chez les homozygotes pour l'allèle G du TPH2, avec toutefois un effet sur les amygdales gauches et droites. Enfin, si un sujet est homozygote ll pour 5-HTTLPR et GG pour TPH2, les résultats sont encore plus flagrants. Après analyse, Furmark et al concluent que le polymorphisme du gène TPH2 représente un excellent élément prédictif d'un effet placebo cliniquement mesurable. De plus, le polymorphisme du gène TPH2 permet d'expliquer 13 % de la variabilité des données du CGI-I en fin de traitement, et 33 % de la variation d'activité de l'amygdale. Ainsi, l'amélioration de santé résultant de l'effet placebo lors d'une dépression s'explique par des modifications génétiques sérotoninergiques, induisant des changements d'excitabilité au sein de l'amygdale.

Les scientifiques ont donc mis en évidence que certains facteurs génétiques, comme la variation allélique du gène TPH2, peuvent être analysés afin de déterminer si un patient est hyper-répondeur ou non. Cependant, seuls les 2 gènes principalement impliqués dans l'activité sérotoninergique ont été étudiés. D'autres études doivent donc être menées dans l'avenir, afin d'élargir nos connaissances dans ce domaine. De plus, cette voie prometteuse doit être suivie afin d'élargir les résultats obtenus dans le domaine de la dépression à d'autres pathologies.

Les hyper-répondeurs peuvent donc être repérés avant le début d'une étude clinique afin de ne pas les inclure. Toutefois, ces patients ne présentent pas que le désavantage de fausser les résultats d'une étude clinique. En effet, si leur spécificité est détectée, leur prise en charge peut prendre une toute autre dimension. Suivant leur degré de réponse à l'effet placebo, leur traitement peut être optimisé et surtout personnalisé, afin de tirer avantage de la situation. Les doses de médicaments peuvent être diminuées, puisque l'effet non spécifique est majoré. Ainsi, dans le cas de substances à faible marge thérapeutique ou particulièrement toxiques, certains effets secondaires peuvent être évités.

3.2 CONSTAT

L'effet placebo est un phénomène désormais connu, même si la totalité de son mécanisme n'a toujours pas été élucidé. Depuis quelques années, il existe même des moyens de détecter les patients les plus répondeurs afin de les écarter ou d'exploiter leurs capacités. Pourtant, l'utilisation du placebo et de son effet est assez courante dans la pratique quotidienne de la médecine, et ce depuis bien longtemps. En effet, la plupart des médecins généralistes avouent avoir recours à des substances inertes, ou le plus souvent, à des médicaments inadaptés.

Il convient de différencier deux types de médicaments placebos :

- ◇ Les médicaments placebos dits « purs » sont des produits ne renfermant aucune substance pharmacologiquement active. Leur prescription par les médecins est relativement fréquente dans le milieu hospitalier, où l'usage de perfusion de soluté type chlorure de sodium ou glucose est presque systématique, quel que soit la pathologie du patient. Bien entendu, de « vrais » médicaments peuvent être incorporés dans les poches de perfusion, mais l'inscription apposée sur celle-ci ne comporte que celles du fabricant (ici, par exemple « NaCl 0,9 % » ou « Glucose 5 % »). Le patient ne possède aucun moyen de réellement vérifier qu'une substance active a bien été injectée dans sa perfusion, sauf si l'injection est réalisée devant lui. Il est donc assez facile d'administrer à un malade un placebo en milieu hospitalier. De plus, si une amélioration de santé se produit, alors le médecin a évité l'utilisation de médicaments, ce qui a permis d'éviter l'apparition d'effets secondaires ou de résistance dans le cas des antibiotiques. Le patient se trouve soulagé, ce qui est la cible de toute prise en charge. En revanche, si les symptômes persistent ou s'aggravent, la surveillance soutenue dont bénéficie chaque patient permet de débiter un traitement actif. Dans la pratique médicale de ville, l'usage du placebo pur est toutefois beaucoup plus compliqué. En effet, si à l'hôpital la majorité des traitements sont administrés par voie intraveineuse, en ville la tendance est à la voie orale. Or à ce jour, il n'existe toujours pas de médicaments placebos purs commercialisés. De plus, comment prescrire à un patient un produit ne contenant aucune substance active, sans l'en informer ? Ni le mensonge ni l'omission ne sont admissibles, c'est pourquoi l'usage de placebos purs en ville n'est que très minoritaire et fortement décrié.
- ◇ Les médicaments placebos dits « impurs » sont quant à eux des produits actifs, ayant une AMM et dont l'efficacité thérapeutique est démontrée. Or, certains médecins se livrent à de mauvaises prescriptions, en leur âme et conscience. Pour ce faire, ils vont préconiser à leur patient un traitement qui n'est pas indiqué pour la pathologie en question, ou alors utiliser le bon médicament, mais à des doses largement inférieures à ce qu'il est conseillé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). De nombreux médecins généralistes avouent avoir eu recours à ce genre de prescription, ce qui a fait l'objet d'une étude menée par R. Kermen et al en 2010 (25). Après avoir recueilli les réponses anonymes de 412 médecins de famille américains, l'équipe de scientifiques a étudié leurs habitudes de prescription en matière de placebos. Il se trouve que 56 % des praticiens interrogés admettent avoir recours à la prescription voire à l'administration de placebos à leurs patients, dont 20 % plus de 10 fois par an et pour plus de 10 patients différents. De plus, 86 % d'entre eux pensent que leurs collègues font usage du placebo dans leur pratique médicale. Les substances utilisées sont, le plus souvent, des antibiotiques, alors que la

pathologie considérée n'est qu'une infection virale. D'autres produits reviennent fréquemment, comme les vitamines ou les compléments alimentaires, comme le montre le **TABLEAU 2** ci-dessous).

TABLEAU 2 - EXEMPLES DE SUBSTANCES PLACEBOS IMPURES FREQUEMMENT UTILISEES

Substances utilisées	Fréquence
Antibiotiques	40 %
Vitamines	23 %
Compléments alimentaires à base de plantes	12 %
Médicaments sous-dosés	10 %
Ibuprofène ou tout autre antalgique	9 %
Injection de NaCl (IV ou IM)	6 %
Comprimés de placebos purs	3 %
Granules de sucre	2 %

(Traduction et adaptation depuis l'article de R. Kermen et al (25))

La vitamine C, par exemple, doit son utilisation en cure préventive contre le rhume ou la grippe à Linus Pauling, prix nobel de chimie en 1954, qui, fit de nombreuses recherches sur le traitement de certaines maladies, dont certains cancers, par des injections intraveineuse de vitamine C. Bien que contestés, ses travaux ont laissés des traces dans l'esprit des généralistes, qui sont nombreux à prescrire à leur patient deux cures d'entretien par an, l'une avant l'hiver pour renforcer les défenses naturelles, la seconde au printemps pour se remettre en forme. Même si, pour de nombreux patients, ces cures permettent de se sentir en meilleure forme, comme toute substance active, la vitamine C n'est pas dénuée d'effets indésirables. Dans le commerce, les formes pharmaceutiques renferment entre 500 et 1000 mg de vitamine C, et il est préconisé, dans le cadre du traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle ou du scorbut (maladie quasiment disparue aujourd'hui) de ne pas dépasser 1000 mg par jour. Mais déjà à cette dose, des gastralgies peuvent apparaître, accompagnées de diarrhées, d'insomnies et de nervosité.

Les antibiotiques, quant à eux, sont à l'origine de graves problèmes de santé publique. En effet, de nombreuses pathologies infectieuses sont d'origine virale, et ne nécessite pas l'utilisation de tels médicaments. Outre les effets indésirables qui peuvent se montrer dramatiques, comme les colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile*, l'utilisation abusive d'antibiotiques engendre des résistances bactériennes qui réduisent les possibilités de prise en charge des patients. Le *Staphylococcus aureus* en est un très bon exemple. Ce micro-organisme est celui qui offre le plus de résistance aux antibiotiques. En effet, le premier traitement utilisé, la pénicilline, est devenue inefficace chez certains patients seulement 5 ans après le début de son utilisation massive. En 1961, des scientifiques anglais ont découvert que cette bactérie possède la capacité de s'adapter pour survivre, devenant résistante aux traitements. Ils emploient alors le terme de Staphylococcus Aureus Résistant à la Meticilline (SARM), substance qui était devenue le traitement de référence. A ce jour, d'autres antibiotiques sont venus en renfort de la situation, comme la vancomycine, le cotrimoxazole ou le linézolide, mais leur utilisation doit être très réglementé afin d'éviter le développement de résistance. Outre le fait d'être inscrits sur la liste des médicaments réservés à l'usage hospitalier, il convient de les utiliser en dernier recours, seulement si une résistance au traitement classique est rencontrée, ou si celle-ci est montrée par un antibiogramme. De plus, afin d'éviter au maximum l'apparition de résistances, certaines règles sont à respecter :

- ✗ A efficacité égale, toujours utiliser l'antibiotique ayant le spectre d'activité le plus étroit, afin de sélectionner le moins de germes résistants possibles et de respecter au maximum l'écosystème bactérien intestinal.
- ✗ A efficacité égale, toujours utiliser l'antibiotique le plus ancien, afin d'éviter une « usure » prématurée des molécules les plus récentes. De plus, leurs effets indésirables sont mieux connus, et ces substances sont généralement moins onéreuses.
- ✗ Utiliser les antibiotiques de manière réfléchie, en prenant soin de déterminer précisément la cause de toute pathologie. En effet, les infections virales ne doivent pas être traitées par antibiotiques.
- ✗ En cas de résistance, privilégier dans la mesure du possible l'utilisation de combinaison d'antibiotiques (association synergique) plutôt que d'opter d'emblée pour une nouvelle classe.

Le problème de l'utilisation excessive des antibiotiques est très préoccupant, c'est pourquoi de nombreux dispositifs ont vu le jour. Dès 1997, l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) est instauré en France, afin d'étudier et de comparer la situation à celle existant dans les autres pays. En 1999, un Système Européen de Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (EARSS) est mis en place afin de surveiller 7 des bactéries les plus pathogènes (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*). De plus, trois plans nationaux successifs ont été mis en place afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, en maîtrisant et en rationalisant leur prescription. En effet, la situation est critique puisqu'environ 100 millions de prescriptions faites concernent les antibiotiques (80 % en ville, 20 % à l'hôpital), ce qui fait de la France le premier consommateur européen. Entre 60 et 75 % de ces prescriptions sont faites dans le cadre d'infections ORL et respiratoires, dont la majorité (80 %) sont virales et ne nécessitent pas d'antibiotiques.

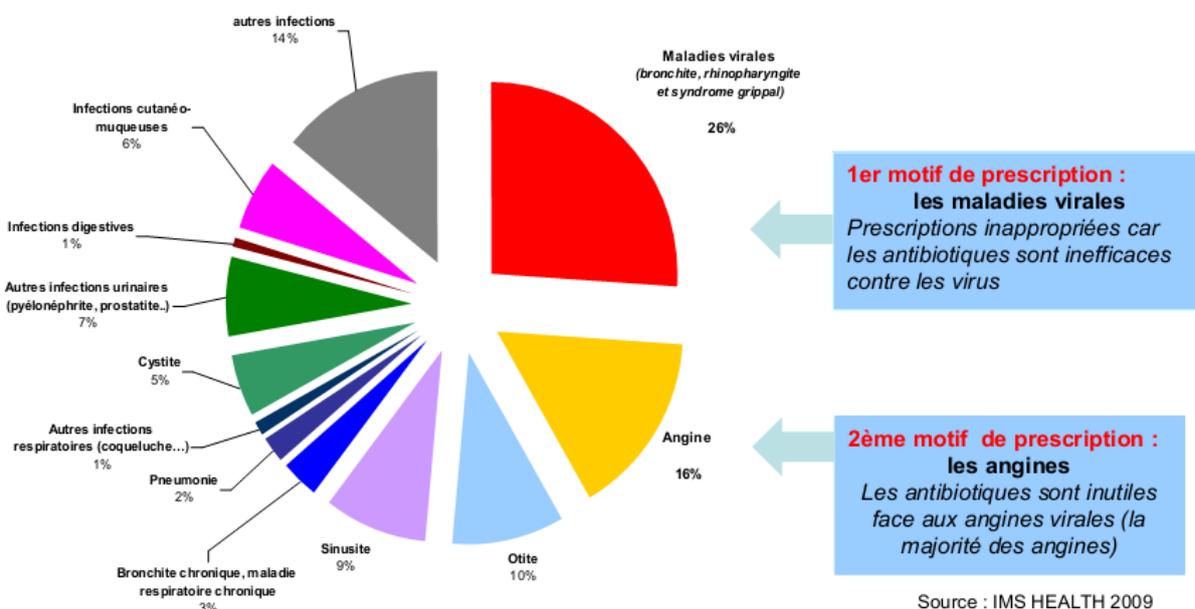


FIGURE 45 - REPARTITION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE, PAR DIAGNOSTIC, EN 2009

C'est pourquoi le plan 2001-2005, renforcé par celui de 2007-2010 puis plus récemment, celui de 2011-2016, ont vu le jour, articulés autour de 7 axes principaux dont les 2 principaux sont l'amélioration de l'information, tant envers les prescripteurs qu'envers les patients, et la diffusion de nouveaux outils aidant au diagnostic, comme les TDR (Test de Diagnostic Rapide). Différentes campagnes publicitaires ont alors littéralement fleuri dans les médias, organisées en 3 phases successives. De 2002 à 2006, les autorités ont voulu sensibiliser la population sur le fait que toute maladie courante ne se soignait pas par la prise d'antibiotique. Tout le monde se souvient d'ailleurs de la publicité diffusée à l'époque « *T'es malade ? – Oui. - T'es sous antibiotiques ? – Non. - Alors t'es pas malade.* » suivie du slogan connu de tous les français « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* ». Puis de 2007 à 2009, le message a évolué, afin de faire comprendre à tous que pour les infections virales, les antibiotiques n'étaient pas efficaces. Enfin, depuis fin 2011, l'Assurance Maladie a lancé la nouvelle campagne publicitaire « *Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts.* ». La stratégie semble porter ses fruits, puisque l'ensemble des mesures ont permis une diminution de 16 % de la consommation des antibiotiques depuis 10 ans, tant en ville qu'à l'hôpital (**FIGURE 46**). Cependant, les efforts ne doivent pas être relâchés, puisque l'innovation dans le domaine de l'antibiothérapie est faible, ce qui implique que peu de nouvelles molécules voient le jour. Il est donc primordial de bien faire la distinction entre les antibiotiques de première ligne et ceux de recours, à n'utiliser qu'en cas de résistance.

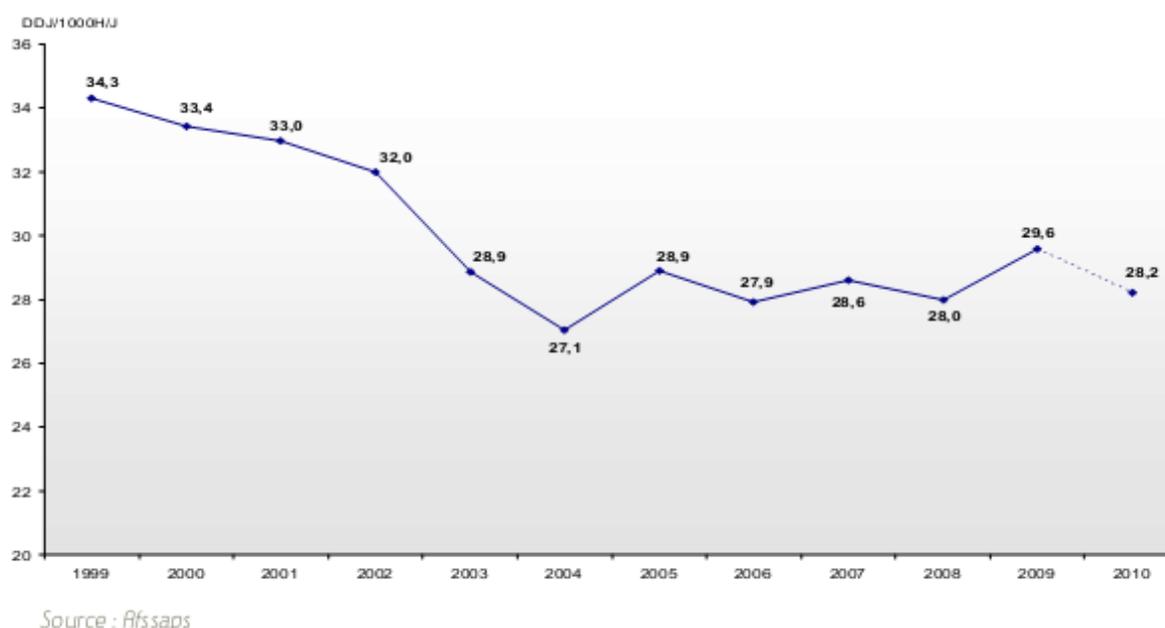


FIGURE 46 - EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN VILLE

La prescription de médicaments placebos impurs est donc une pratique risquée, qui doit à tout prix éveiller la conscience professionnelle des médecins. De plus, si cela va à l'encontre de la santé publique, comme dans le cas des antibiotiques, cette dérive doit être prohibée.

Cependant, la prescription de placebos, qu'ils soient purs ou impurs, en pratique clinique courante n'est pas faite à la légère par les médecins généralistes. En effet, ils s'y prêtent dans la plupart des cas à cause du patient, qui se fait pressant (voir **TABLEAU 3** ci-après).

TABLEAU 3 - PRINCIPALES RAISONS D'UTILISATIONS DE PLACEBOS SELON LES MEDECINS GENERALISTES

Raisons d'utilisation de placebos	Fréquence
Après demande injustifiée de traitement par le patient	32 %
Pour calmer le patient	21 %
Après épuisement de toutes les thérapeutiques possibles	20 %
Pour venir renforcer un autre traitement « actif »	19 %
Pour des plaintes non spécifiques	15 %
Pour faire cesser les plaintes d'un patient	15 %
Pour différencier un symptôme organique d'un psychogène	15 %
Pour contrôler la douleur	10 %
Pour gagner du temps	4 %

(Traduction et adaptation depuis l'article de R. Kermen et al (25))

L'utilisation d'un médicament placebo, à condition qu'il ne présente aucun danger pour la santé du patient et qu'il ne soit pas en contradiction avec le bien de la santé publique, peut se comprendre dans les cas exposés ci-dessus. En effet, la prescription participe à l'acte médical, au même titre que l'auscultation, l'écoute des symptômes énumérés par le patient, l'explication de la pathologie et de sa prise en charge par le médecin. Si l'un de ces éléments est absent, la confiance du malade envers son généraliste est ébranlée. Si la simple explication ne suffit pas à convaincre le patient qu'un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire, ce dernier peut soit consulter un autre médecin afin d'obtenir un second avis médical, soit continuer à éprouver ses symptômes. Dans ces cas-là, l'utilisation de placebos se justifie, puisqu'il vise à améliorer l'état psychologique du malade, ce qui, comme nous l'avons vu précédemment, possède des retentissements non négligeables sur son état physique. Bien entendu, la prescription du placebo doit être accompagnée des mêmes conseils d'utilisation que le médecin dispense d'habitude à son malade. Il doit donner l'impression qu'il croit en l'efficacité de ce qu'il préconise, sinon, l'effet placebo attendu risque de ne pas avoir lieu.

L'étude de R. Kermen et al (25) montre que 97 % des médecins croient en l'effet thérapeutique du placebo, tant psychologique que physiologique, et 64 % d'entre eux recommandent l'utilisation d'un placebo plutôt que de laisser le patient sans aucun traitement. Cependant, l'efficacité dépend non seulement de la personnalité du malade, mais aussi du type de pathologie considérée. Ainsi, la majorité des cliniciens s'accordent à dire que la douleur est l'aire thérapeutique dans laquelle cette pratique est la plus efficace, mais que d'autre font également partie des pathologies sensibles, comme le montre le **TABLEAU 4**.

De plus, l'utilisation de médicaments placebos peut servir d'outil diagnostique, puisqu'il peut permettre de différencier une pathologie anxieuse d'une organique. Dès lors, une prise en charge plus adaptée peut être initiée. Ainsi, le placebo doit être vu comme un moyen d'obtenir une amélioration de santé du patient, c'est-à-dire comme une thérapie de soutien. Cependant, l'efficacité d'une telle pratique n'est possible que si le patient n'a pas conscience que le traitement n'est pas réellement actif. Ces enjeux éthiques doivent absolument être considérés, afin d'encadrer au mieux l'usage des placebos (voir chapitre 3.4).

TABLEAU 4 - BÉNÉFICES ESTIMÉS D'UN TRAITEMENT PLACEBO PAR AIRES THÉRAPEUTIQUES

Aire thérapeutique	Bénéfice psychologique	Bénéfice physiologique	Bénéfice psychologique et physiologique
Douleur	29 %	1 %	62 %
Troubles mentaux ou émotionnels	31 %	1 %	62 %
Troubles gastro-intestinaux	23 %	1 %	59 %
Dysfonction sexuelle	29 %	1 %	58 %
Sevrage (drogue, alcool)	27 %	2 %	49 %
Troubles neurologiques	30 %	2 %	47 %
Troubles rhumatologiques	26 %	2 %	44 %
Allergies	23 %	2 %	40 %
Cancer	31 %	1 %	38 %
Troubles cardiovasculaires	24 %	3 %	33 %
Maladies infectieuses	26 %	2 %	31 %

3.3 UTILISATION EN THERAPIE DE SOUTIEN

L'utilisation de l'effet placebo en pratique clinique courante est d'ores et déjà admise au sein de la profession médicale, le plus souvent à l'aide de placebos impurs. Elle peut, dans certains cas, se révéler très efficace et apporter au patient le soulagement qu'il attend. Dans ce cadre, le placebo peut être vu comme une thérapie de soutien, au même titre que l'acupuncture, l'homéopathie ou la psychothérapie.

A la base, un malade, souffrant d'une pathologie identifiée, reçoit différents traitements. Certains sont curatifs, et s'attaquent à la cause de la maladie pour la supprimer. Dans ce cas, un médicament biologiquement actif est utilisé. En revanche, d'autres thérapeutiques sont considérées palliatives, puisqu'elles ne visent pas la cause mais les conséquences de la pathologie, voire de son traitement curatif. Prenons l'exemple du cancer. L'origine de la maladie est un excès de prolifération de cellules anormales cancéreuses, pouvant se répandre dans tout l'organisme. Une fois le diagnostic posé avec certitude, notamment en ce qui concerne la localisation et la taille des tissus infectés, il est nécessaire d'endiguer le processus. Trois possibilités existent selon les cas. Si l'état du patient le permet et si le type de cancer s'y prête, une chirurgie peut être envisagée afin de retirer toutes les tumeurs cancéreuses. La radiothérapie peut également être considérée pour faire disparaître les cellules touchées. En complément de la chirurgie ou seule, la chimiothérapie permet, grâce à l'administration de substances cytotoxiques, de détruire les tumeurs cancéreuses ainsi que leurs métastases. Cependant, ces trois traitements, bien qu'efficaces, sont difficiles à supporter pour le patient, notamment à cause de leurs nombreux effets indésirables. Pour n'en citer que quelques-uns, une alopécie, des nausées, des vomissements, des anémies et des perturbations du système immunitaire surviennent fréquemment lors de traitements par chimiothérapie. En plus de ces effets secondaires pour le moins gênants, viennent se rajouter les effets collatéraux du cancer, à savoir la douleur et la dépression. C'est pourquoi des traitements de soutien doivent être mis en place, afin de soulager le patient et lui redonner goût à la vie pour que sa guérison en soit améliorée. Parmi ceux-ci, une grande diversité règne, puisque l'on retrouve aussi bien des médicaments tels que les antiémétiques et les antalgiques, que des thérapeutiques alternatives comme l'acupuncture, l'aromathérapie, l'homéopathie, et bien d'autres. Mais dans la majorité des cas, celles-ci n'ont fait l'objet d'aucune étude scientifique et ne sont pas toujours reconnues comme étant efficaces. Pourtant, les patients, après avoir trouvé le traitement de soutien adéquat pour leur situation, se trouvent soulagés.

A la base de cette amélioration notable de santé se trouve la relation existant entre le patient et le personnel médical. Le processus de guérison, qu'il soit amené par des méthodes thérapeutiques active ou placebo, débute lors de la consultation avec le médecin. Là, le malade expose ses symptômes au clinicien, qui doit savoir écouter et prendre en compte la moindre remarque. Ensuite, ce dernier doit pratiquer un examen méticuleux du patient, afin de lui montrer qu'il étudie toutes les causes possibles de la maladie, en ne laissant subsister aucun doute. Puis vient l'annonce du diagnostic et des traitements à mettre en œuvre. Cet instant est crucial, puisque le médecin doit croire en ce qu'il dit et le montrer, afin de rassurer son patient. L'effet non spécifique de toute thérapeutique résultant de phénomènes psychosociologiques chez le malade, celui-ci doit avoir confiance à la fois en son clinicien, en son diagnostic et en son traitement. Dans le cas contraire, un médicament, aussi efficace soit-il, n'est pas jugé comme tel par le patient qui risque de ne pas être observant et de ne pas bénéficier de tout le potentiel de la

médication. De plus, s'il pense que le médecin lui donne un traitement sans être sûr que ce soit le bon ou le plus efficace, l'effet thérapeutique global est moindre, puisque toute la part d'effet non spécifique est absente. Prenons un exemple simple. Si, lors d'une consultation chez votre généraliste, celui-ci vous prescrit des médicaments en disant « *On verra bien si ça vous soulage, de toute façon, ça ne peut pas vous faire de mal...* », pensez-vous qu'ils vous soulageront autant que s'il vous dit pour le même traitement « *Ce médicament montre de très bons résultats, la plupart des patients se trouvent soulagés au bout de quelques jours !* » ? Voici-là tout le pouvoir de la suggestion verbale, qui fait partie intégrante de l'acte médical.

Le problème est qu'à l'heure actuelle, les consultations sont de plus en plus impersonnelles. Le médecin laisse le patient exposer ses symptômes et les rentre dans son ordinateur au fur et à mesure. Après une auscultation rapide, il émet un diagnostic tout en regardant son écran, et commence à écrire son ordonnance de la même manière, si la feuille ne s'imprime pas directement depuis l'ordinateur. Le malade a alors l'impression que son cas n'intéresse pas le médecin et que la machine lui a dicté ce qu'il devait dire. A partir de là, comment avoir confiance ? De plus, certains cliniciens peu scrupuleux n'hésitent pas à raccourcir chaque consultation, afin de pouvoir en enchaîner le plus possible dans la journée. Le dialogue est alors placé en arrière-plan, et si le patient n'ose pas, il repart avec toutes ses questions en tête.

A la suite du médecin, le pharmacien prend le relai dans la chaîne de la prise en charge du patient. L'acte de dispensation ne doit pas se résumer à écrire sur les boîtes la posologie et la durée du traitement. En effet, le pharmacien doit s'assurer que la prescription est correcte, notamment par rapport à d'autres traitements que le malade pourrait prendre en plus, et vérifier que la personne a bien compris ce qu'il lui arrive et ce qu'elle a à faire pour que son état s'améliore. Le conseil à l'officine est un point sur lequel il est nécessaire d'insister, puisque le pharmacien est souvent le dernier maillon de la chaîne médicale. De plus, son rôle est d'expliquer, en termes simples et de façon brève, le mécanisme d'action des médicaments. Il doit bien évidemment montrer au patient qu'il croit en l'efficacité du traitement. Il doit également donner un schéma de prise, selon les indications du médecin. Enfin, il doit évoquer les effets secondaires éventuels, les associations médicamenteuses à éviter, et rappeler qu'en cas de doute, le malade peut revenir afin que des explications supplémentaires lui soient données. Là encore, certains problèmes sont mis en évidence, comme le manque d'écoute et le manque de conseil. Dans l'optique de toujours aller plus vite et d'avoir un maximum de patient devant le comptoir, les pharmaciens ont parfois tendance à mettre de côté cet aspect de leur métier pourtant primordial.

Il est donc important de toujours conserver le patient au cœur de sa prise en charge médicale. Il ne doit pas en être spectateur, mais au contraire être moteur de sa guérison. Et cela, les homéopathes l'ont bien compris, puisque leurs méthodes de consultations sont bien différentes de celles des médecins généralistes. Lors de la première visite, l'homéopathe questionne le patient sur son mode de vie, ses habitudes alimentaires, ses problèmes de tous types, etc... Grâce à cette façon d'aborder la consultation, le malade a davantage l'impression d'être considéré, et, généralement se sent déjà soulagé en sortant, apaisé et confiant. De là, il est habituel de dire que l'homéopathe soigne un patient, alors qu'un médecin soigne la maladie du patient. Cependant, il est tout à fait possible de réaliser une telle consultation chez tout clinicien, à condition que celui-ci s'en donne la peine et le temps. Les bénéfices sont majeurs, comme le montre une étude de 2010 par S. Brien et al (26). Des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été répartis en 2 groupes, l'un recevant une consultation de type

homéopathique, l'autre une classique. Chaque groupe a été subdivisé, afin de comparer le traitement homéopathique personnalisé, par rapport au traitement homéopathique standard et au placebo. Les résultats montrent qu'aucune différence significative n'existe entre les différents types de thérapeutiques. En revanche, les patients ayant reçu une « consultation homéopathique » voient leur DAS-28 amélioré (Disease Activity Score : évaluation de la douleur et du nombre de synovites apparaissant sur les 28 points articulaires). De plus, leurs articulations sont globalement moins gonflées et ils ressentent moins de douleur. Ainsi, une telle consultation est bénéfique pour le malade, et devrait être utilisée en pratique courante, chez tous les médecins. En effet, recentrer la consultation sur le patient dans sa globalité ne peut être que positif. Le patient, de son côté, a le sentiment de vraiment participer à sa prise en charge, qui, dès lors que le clinicien s'intéresse non plus aux seuls symptômes, mais aussi à la personne qui les subit, prend une dimension beaucoup plus humaine.

Le placebo a donc toute sa place dans l'arsenal thérapeutique, à condition de respecter tous les éléments clé de la prise en charge d'un patient. L'attitude du médecin et du pharmacien est très importante, puisqu'elle influence le ressenti du patient. Cependant, certaines pathologies plus complexes comme les cancers nécessitent l'utilisation de substances actives. En revanche, des placebos peuvent être utilisés en tant que thérapie de soutien pour prendre en charge la douleur du malade par exemple. Pour être efficace, le personnel médical doit croire en les bienfaits du placebo. Pour ce faire, un médicament placebo pur doit être utilisé, et il conviendrait que celui-ci soit commercialisé.

3.4 COMMERCIALISER UN MEDICAMENT PLACEBO SERAIT-IL POSSIBLE ?

L'effet placebo qui se manifeste lors de la prise en charge d'un patient est en réalité un effet contextuel, dépendant essentiellement du ressenti du malade. Que le phénomène soit engendré par l'administration d'un produit ou d'une intervention placebo, les influences psychologiques sont nombreuses. Pourtant, l'une d'entre elles jouent un rôle majeur. En effet, la relation existant entre le patient et le médecin ou pharmacien est primordiale, car c'est elle qui va initier le processus placebo. Que ce soit dans le cadre d'une étude clinique contrôlée ou dans de la pratique courante de la médecine, le personnel médical se doit de respecter le principe de réciprocité qui dit « Ne fais pas à autrui ce que tu ne voudrais pas que l'on te fasse ». Les patients ne doivent donc pas être utilisés comme de simples moyens destinés à satisfaire les besoins de la science. En pratique, 4 principes fondamentaux de bioéthique ont été édictés :

- 1 **Autonomie de la personne** : le patient doit prendre les décisions le concernant par lui-même, et peut ainsi accepter ou refuser le traitement qui lui est proposé.
- 2 **Bienfaisance** : l'équipe médicale doit respecter les idéaux de vie des patients, et s'efforcer de toujours permettre aux malades d'aller mieux.
- 3 **Non-malfaisance** : le personnel soignant doit à tout prix éviter de causer du tort ou de blesser autrui.
- 4 **Justice** : les contraintes et les bénéfices de toutes prises en charge doivent être équitablement réparties, que ce soit lors de la prise en charge d'un seul patient, ou dans le cadre d'une étude clinique à plusieurs bras.

L'utilisation du placebo soulève de nombreuses questions éthiques. Cependant, deux cas sont à distinguer :

- ◇ Lors d'un essai clinique contrôlé, le patient est informé de la possibilité de recevoir un médicament placebo. Il est donc conscient d'avoir une chance sur deux de se voir administrer l'actif. Cette pratique, largement établie dans la communauté scientifique, pose toutefois un certain problème éthique. En effet, les sujets inclus dans le bras placebo ne bénéficient pas du nouveau médicament, donc de son effet bénéfique, si bien sûr celui-ci est efficace. Certains y voient une perte de chance, puisque pendant toute la durée de l'étude, on persiste à administrer au malade un produit inactif alors que l'on sait pertinemment que l'autre pourrait le soulager bien davantage. Cependant, l'utilisation du placebo dans les études est relativement bien encadré, notamment par le paragraphe 32 de la dernière version de la Déclaration d'Helsinki (2008) :

« Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes :

- ✗ *L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou*
- ✗ *L'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et*

scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option. »

Le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS), en collaboration avec l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), a souhaité compléter la Déclaration d'Helsinki en écrivant des Lignes Directrices Internationales d'Éthique pour la Recherche Biomédicale impliquant des Sujets Humains (27). Dans la ligne directrice 11, la notion d'utilisation du placebo est plus complète :

« En règle générale, les sujets appartenant au groupe témoin dans l'essai d'une intervention diagnostique, thérapeutique ou préventive doivent faire l'objet d'une intervention efficace avérée. Dans certains cas, il peut être acceptable d'un point de vue éthique d'utiliser un autre comparateur tel qu'un placebo ou «aucun traitement».

Un placebo peut être utilisé :

- ✘ Lorsqu'il n'existe aucune intervention efficace avérée;*
- ✘ Lorsque le fait de ne pas réaliser une intervention efficace avérée entraînerait au pire un malaise passager chez les sujets ou un retard dans l'atténuation des symptômes;*
- ✘ Lorsque l'utilisation en tant que comparateur d'une intervention efficace avérée ne donnerait pas de résultats scientifiquement fiables et que le recours à un placebo n'aggraverait pas le risque d'effets nocifs graves ou irréversibles sur les sujets. »*

Ainsi, l'utilisation du placebo est soumise à certaines règles, et ne doit pas représenter une perte de chance pour le patient qui le reçoit. De plus, dès les résultats de l'étude publiés, les personnes peuvent recevoir le traitement actif. Cependant, pour certaines pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace, il peut être envisagé, si les résultats préliminaires montrent une grande activité du médicament, de donner à tous les patients l'actif avant la fin de l'étude.

- ◇ En pratique clinique courante, l'utilisation du placebo est beaucoup plus compliquée et soulève des problèmes d'ordre éthique. Le médecin a le devoir de soigner son patient, de soulager ses symptômes. Il est donc tenu d'utiliser le médicament le plus efficace, et ne pas se servir de placebos purs ou impurs. Dans certains cas, aucun traitement ne se justifie, et pourtant la prescription d'un placebo peut être bénéfique au patient, puisque celui-ci va se trouver rassuré. Basé sur les phénomènes psychologiques, l'effet placebo se met en place. Cependant, le médecin qui prescrit un placebo est confronté à un dilemme éthique. Doit-il oui ou non révéler au patient la réelle nature du produit qu'il note sur son ordonnance ? En d'autres termes, le mensonge est-il acceptable ? En effet, si la personne vient à découvrir la vérité, la relation médecin-patient s'en trouve fortement ébranlée voire totalement supprimée. De plus, un tel acte va à l'encontre du principe d'autonomie, selon lequel le malade doit décider, en toute connaissance de cause, s'il accepte ou non le traitement proposé. Il est donc nécessaire d'informer clairement le patient, sans lui cacher que le médicament ne contient aucun actif. Pourtant, il est primordial de lui faire comprendre que, même s'il est inerte, il est capable de provoquer une amélioration de son état de santé. Dans ce cas, le recours au placebo devient éthiquement acceptable et cliniquement pertinent, puisqu'il va réduire l'anxiété et provoquer des attentes de résultats positifs, à l'origine de l'effet placebo recherché. En 2010, D. Finiss et al publie dans le *Lancet* (28) leur analyse, et

propose une méthode que pourrait suivre les médecins pour ne pas mentir à leurs patients dans le cas où ils souhaiteraient les soulager grâce à l'effet placebo. Ils prennent l'exemple d'un généraliste qui, ayant lu un article récent sur l'acupuncture, est persuadé que cette discipline soulage les douleurs des personnes par l'intermédiaire de l'effet placebo. Il décide alors de prescrire cette thérapie de soutien à l'un de ses patients, souffrant de douleurs chroniques au niveau des lombaires. Plutôt que de lui mentir, il pourrait tenir le discours suivant :

« Je vous recommande d'essayer l'acupuncture. De nombreuses études ont montré que l'acupuncture traditionnelle n'était pas meilleure que les fausses méthodes d'acupuncture, mais toutes produisent une nette amélioration des symptômes chez les patients souffrant de douleurs lombaires chroniques, comparé aux patients ne recevant aucun traitement ou une prise en charge médicale classique. D'ailleurs, les différentes méthodes pour insérer les aiguilles dans la peau (i.e. différenciation acupuncture traditionnelle et fausse) ne semblent faire aucune différence, ce qui laisse penser que l'acupuncture fonctionne grâce à des mécanismes psychologiques qui permettent au corps de se soigner lui-même, connu sous le nom d'effet placebo. »

De prime abord, ce discours semble honnête, et le patient ne devrait pas être déçu. Cependant, le médecin ne dit pas tout au malade, puisqu'il omet de mentionner clairement que le traitement qu'il lui prescrit est un placebo, et donc que le mécanisme d'action qui va diminuer ses symptômes n'est basé que sur l'effet placebo. Le clinicien va en réalité tourner autour de la vérité, sans jamais la dire, mais sans jamais mentir non plus. Si le patient vient à apprendre précisément ce qu'est son traitement et sa façon d'agir, il peut juger qu'il a été trompé, et ne plus faire confiance à son médecin. De plus, certains scientifiques pensent qu'un tel discours, même s'il est mieux que les autres, ne satisfait toujours pas complètement l'éthique. En effet, un mensonge subsiste, certes par omission, mais mensonge tout de même. Afin de respecter à la lettre les questions éthiques, il faudrait avouer au patient que la thérapeutique prescrite est un placebo, c'est-à-dire un médicament sans substance active ou un simulacre de geste médical, et que la diminution des symptômes espérée est due à l'effet placebo. Mais un tel discours pourrait affecter la réponse placebo du patient, qui ne va pas forcément attendre de résultats positifs. Aucune étude clinique ne s'est, à ce jour, attardée à examiner l'impact qu'aurait ce genre d'exposé sur la réponse biologique du patient. Pourtant, il serait intéressant de réaliser des essais afin d'obtenir une technique exempt de tout mensonge, même par omission, pour prescrire des traitements visant à promouvoir l'effet placebo.

Ainsi, que ce soit lors des essais cliniques contrôlés ou dans la pratique courante de la médecine, la commercialisation d'un placebo doit satisfaire les règles éthiques existantes. Cependant, mettre sur le marché un médicament inactif semble être chose plus aisée à l'hôpital qu'en ville. En effet, de nombreux patients, lorsque leur médecin leur prescrit un nouveau produit, lisent plus attentivement la notice que pour des traitements courants, tels que le paracétamol ou le dompéridone. S'il est éthiquement inacceptable de ne pas mentionner que le médicament ne contient aucune substance active, il est commercialement peu judicieux d'exposer aussi clairement les failles du produit. En revanche, le placebo peut être utilisé en complément de l'actif, afin de renforcer son activité. Certaines pilules contraceptives se basent d'ores et déjà sur ce principe. En effet, après 24 comprimés actifs se trouvent 4 comprimés

inactifs, dont il est clairement dit dans la notice et sur l'emballage que ce sont des placebos inertes. De plus, la distinction entre les deux types de comprimés va jusqu'à l'utilisation de deux couleurs différentes. Cette méthode est basée sur la constatation que de nombreuses femmes oublient de débiter leur nouvelle plaquette de contraceptifs après avoir respecté l'arrêt de 7 jours. Afin d'éviter la mise en échec de la contraception par voie orale, les laboratoires ont eu l'idée de supprimer cette période d'arrêt. Ne pouvant être intégralement remplacés par des comprimés actifs, des comprimés placebos inertes ont donc été insérés en fin de plaquette. Les généralistes, les gynécologues et les pharmaciens ne cherchent pas à camoufler l'inactivité des derniers comprimés, mais encouragent fortement les patientes à les prendre. Ainsi, les habitudes n'étant pas interrompues pendant une semaine tous les mois, l'automatisme est renforcé, ce qui évite les oublis de prise.

A l'hôpital, les choses sont plus simples, dans la mesure où les patients ne voient pas forcément l'emballage, et encore moins la notice des médicaments qui leur sont administrés. Il est donc plus facile de leur donner un produit inactif, en leur précisant bien qu'il ne contient aucune substance d'intérêt thérapeutique, mais en insistant sur le fait qu'il pourrait être responsable d'un certain effet psychologique bénéfique, capable de diminuer la force de leurs symptômes. Les patients font en général confiance à leur médecin, et si celui-ci est suffisamment convaincant, c'est la prise en charge globale qui sera responsable de l'effet placebo attendu. Certaines pathologies s'y prêtent particulièrement, comme la douleur ou l'addiction. Le docteur Patrick Lemoine a d'ailleurs développé dans son service du CHRU de Lyon une méthode permettant le sevrage aux psychotropes. Chaque soir, les patients ont le choix entre 7 gélules, dont une contient un placebo et les 6 autres le somnifère tant convoité. Au fil des jours, la proportion de placebo augmente, diminuant les possibilités d'avoir l'actif. Les patients sont bien informés du principe de ce schéma d'administration, et s'y soumettent selon leur propre volonté. Il a été montré qu'en un mois, le sevrage est déjà presque complet. Bien entendu, si l'effet placebo n'est pas au rendez-vous, l'administration de médicaments actifs est immédiatement débutée, afin de ne pas laisser le malade souffrir inutilement. Mais si le soulagement est effectif, alors il aura été évité le recours à des médicaments comportant leur lot d'effets indésirables.

Dans le cadre d'une étude clinique, les choses sont encore différentes. En effet, les différents produits sont fabriqués de telle manière que la distinction entre actif et placebo soit impossible. Il serait intéressant d'envisager la commercialisation de gélules placebos de couleur blanche et opaque, ne contenant par exemple que du lactose, et figurant sur la liste des médicaments réservés à l'usage hospitalier. Pour les industries pharmaceutiques, la tâche en serait facilitée, puisque leur médicament devra simplement être camouflé dans la gélule type, puis calé au lactose. Il ne serait plus nécessaire de réaliser, en parallèle, le développement et la production d'un placebo. Ainsi, les essais cliniques pourraient être d'avantage standardisés, puisque tous les patients se prêtant à quelque étude que ce soit, recevraient toujours une gélule de même forme, taille et couleur, qu'ils soient dans le bras actif ou placebo. Mais une telle façon de procéder implique de lourds enjeux économiques. En effet, le produit placebo standard, nommons le PLACEBO®, doit disposer d'une AMM. Pour cela, une industrie pharmaceutique doit se charger de son développement, de son enregistrement et de sa commercialisation. Tous les autres laboratoires voulant réaliser une étude clinique contrôlée se trouveraient alors dans l'obligation d'acheter chez leurs concurrents le PLACEBO®.

CONCLUSION

Connu depuis le XVIème siècle, l'effet placebo est relativement bien expliqué depuis une centaine d'années. Il apparaît que les facteurs psychologiques dominent la réponse placebo d'un patient. La qualité de la prise en charge permet de moduler ces facteurs de façon importante. Ainsi, il ne faut rien négliger lorsqu'un membre de l'équipe médicale se retrouve au contact d'un malade. Son comportement et ses propos sont capables de déclencher chez le patient une cascade de pensées et d'émotions se traduisant par l'apparition d'un effet placebo. Tous ses phénomènes cliniquement observables sont en réalité la conséquence de modifications neurobiologiques. En effet, certaines zones cérébrales se trouvent activées lorsque le stimulus placebo est appliqué, provoquant la libération de médiateurs chimiques de type opioïdérique et dopaminergique. Ainsi, l'effet placebo psychologique est converti en effet placebo neurobiochimique, à son tour traduit en effet placebo clinique. En réalité, un placebo n'est pas une substance inerte, comme ce que la plupart des définitions laissent à penser. Ce sont en fait des mots, des attitudes, des symboles, des émotions. Tous ensemble, ces éléments vont « façonner » le cerveau du patient et provoquer un effet placebo, véritable phénomène psychoneuro-biologique.

Il existe désormais des moyens de détecter les personnes qui se trouvent être hyper-répondeurs. Pour eux, l'effet placebo doit être utilisé et les médecins doivent s'efforcer de le maximiser par leur prise en charge. L'utilisation du placebo en pratique clinique se justifie dans la mesure où aucun autre traitement ne saurait soulager le patient, ou si son emploi permet d'éviter des effets secondaires gênants tout en offrant une diminution des symptômes du malade. Cependant, les règles éthiques doivent à tout prix être respectées pour ne pas aller à l'encontre du bien-être du patient.

L'effet placebo est donc un outil puissant, qu'il convient d'utiliser aussi bien dans le cadre des études cliniques contrôlées que dans la pratique courante de la médecine. En revanche, l'utilisation de placebos impurs ne doit pas être encouragée, puisqu'elle détourne ce pour quoi les médicaments sont indiqués. Cette pratique peut en effet être à l'origine de véritables problèmes de santé publique, comme dans le cas des antibiotiques, ou bien créer des dépendances chez des patients qui se verraient obliger de consommer un médicament dès qu'ils se sentent mal.

Le placebo, comme le médicament, est précieux. Son grand potentiel en fait un produit à placer dans l'arsenal thérapeutique. Les recherches doivent cependant se poursuivre afin d'exploiter davantage encore les bénéfices du placebo et de son effet.

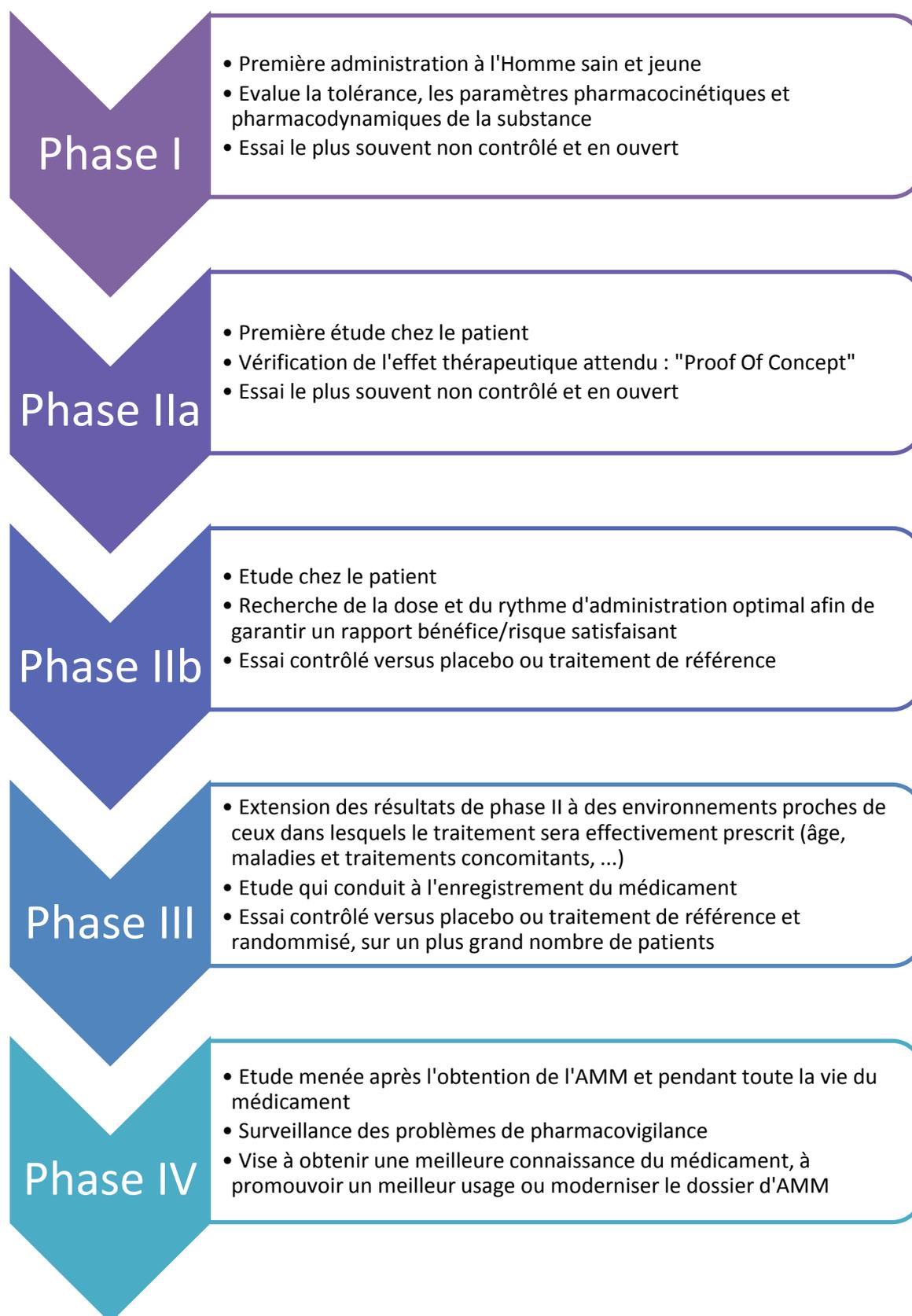
BIBLIOGRAPHIE

1. **GS. Kienle, H. Kiene.** The powerful placebo effect : fact or fiction ? *Journal of Clinical Epidemiology*. 50, 1997, Vol. 12, 1311 - 1318.
2. **Kleist, Peter.** Quatre effets, phénomènes et paradoxes de la médecine. *Forum Med Suisse*. [En ligne] 2006. http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2006/2006-46/2006-46-194.pdf.
3. **E. Ernst, K. Resch.** Concept of true and perceived placebo effects. *British Medical Journal*. 1995, Vol. 311, 551 - 553.
4. **A. Hrobjartsson et P. Gotzsche.** Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*. [En ligne] 2001. 344, 1594-1602.
5. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965. *EUR-Lex*. [En ligne] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:fr:NOT>.
6. Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. *World Medical Association*. [En ligne] <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>.
7. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. *Legifrance*. [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&dateTexte=>.
8. **René Centassi, Gilbert Grellet.** *Coué réhabilité : tous les jours de mieux en mieux*. s.l. : Editions Vivez Soleil, 1998.
9. **Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé.** Plan Cancer 2009 – 2013. [En ligne] <http://www.plan-cancer.gouv.fr/>.
10. *Encyclopédie Larousse*. [En ligne] <http://www.larousse.fr/encyclopedie>.
11. **A. Geers, J. Wellman, S. Fowler, S. Helfer, C. France.** Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The Journal of Pain*. 2010, Vol. 11, 1165 - 1171.
12. **A. Pollo, M. Amanzio, A. Arslanian, C. Casadio, G. Maggi, F. Benedetti.** Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*. 2001, Vol. 93, 77 - 84.
13. **F. Benedetti, A. Pollo, L. Lopiano, M. Lanotte, S. Vighetti, I. Rainero.** Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *The Journal of Neuroscience*. 23, 2003, Vol. 10, 4315 - 4323.
14. *DICOPSY.com - Dictionnaire de Psychologie*. [En ligne] http://www.dicopsy.com/dictionnaire.php/_/psychologie-generale/conditionnement.
15. **L. Colloca, F. Benedetti.** How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006, Vol. 124, 126 - 133.

16. **M. Goebel, A. Trebst, J. Steiner, Y. Xie, M. Exton, S. Frede, A. Canbay, M. Michel, U. Heeman, M. Schedlowski.** Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB Journal*. 2002, Vol. 16, 1869 - 1873.
17. **L. Colloca, F. Benedetti.** Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009, Vol. 144, 28 - 34.
18. **P. Petrovic, E. Kalso, KM. Petersson, M. Ingvar.** Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*. 295, 2002, 1737 - 1740.
19. **F. Eippert, U. Bingel, ED. Schoell, J. Yacubian, R. Klinger, J. Lorenz, C. Büchel.** Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 63, 2009, 533 - 543.
20. **F. Eippert, J. Finsterbusch, U. Bingel, C. Büchel.** Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009, Vol. 326, 404.
21. **R. De la Fuente-Fernandez, T. Ruth, V. Sossi, M. Schulzer, D. Calne, A. Stoessl.** Expectation and dopamine release : Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001, Vol. 293, 1164 - 1166.
22. **R. De la Fuente-Fernandez, A. Phillips, M. Zamburlini, V. Sossi, D. Calne, T. Ruth, A. Stoessl.** Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behavioural Brain Research*. 2002, Vol. 136, 359 - 363.
23. **T. Wager, L. Atlas, L. Leotti, J. Rilling.** Predicting individual differences in placebo analgesia : contributions of brain activity anticipation and pain experience. *The Journal of Neuroscience*. 2011, Vol. 31, 439 - 452.
24. **T. Furmark, L. Appel, S. Henningsson, F. Ahs, V. Faria, C. Linnman, A. Pissiota, O. Frans, M. Bani, P. Bettica, E. Pich, E. Jacobsson, K. Wahlstedt, L. Oreland, B. Langstrom, E. Eriksson, M. Fredrikson.** A link between serotonin-related polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *The Journal of Neuroscience*. 2008, Vol. 28, 13066 - 13074.
25. **R. Kermen, J. Hickner, H. Brody, I. Hasham.** Family physicians believe the placebo effect is therapeutic but often use real drugs as placebos. *Family Medicine*. 2010, Vol. 42, 636 - 642.
26. **S. Brien, L. Lachance, P. Prescott, C. McDermott, G. Lewith.** Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy : a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology*. 2010.
27. **OMS, CIOMS &.** Lignes Directrices Internationales d'Ethique pour la Recherche Biomédicale impliquant des Sujets Humains. *CIOMS*. [En ligne] 2003.
http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm.
28. **D. Finiss, T. Kaptchuk, F. Miller, F. Benedetti.** Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*. 2010, Vol. 375, 686 - 695.
29. **Scheier M.F., Carver C.S., Bridges M.W.** Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem) : A re-evaluation of the Life-Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 1063-1078. 1994.

30. *Elsevier Masson Consulte*. [En ligne] <http://www.em-consulte.com/article/197534>.
31. **Davis, M.** Interpersonal Reactivity Index. *Eckerd College on Florida's gulf coast*. [En ligne] <http://www.eckerd.edu/academics/psychology/iri.php>.
32. Comportement. *Wikipédia*. [En ligne] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Comportement>.
33. *Futura-Santé*. [En ligne] http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/drogues_961/c3/221/p8/.
34. *Wikipédia*. [En ligne] http://fr.wikipedia.org/wiki/Bo%C3%AEte_de_Skinner.
35. **AL. Geers, JA. Wellman, SL. Fowler, SG. Helfer.** Reconsidering the role of personality in placebo effects : Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*. 2005, Vol. 58, 121 - 127.
36. **Bingel U., Colloca L. et Vase L.** Mechanisms and Clinical Implications of the Placebo Effect : Is There a Potential for the Elderly ? A Mini-Review. 2010.
37. **M. Goebel, A. Trebst, J. Steiner, Y. Xie, M. Exton, S. Frede, A. Canbay, M. Michel, U. Heeman, M. Schedlowski.** Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB Journal*. 2002, Vol. 16, 1869 - 1873.
38. **M. Amanzio, F. Benedetti.** Neuropharmacological dissection of placebo analgesia : expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience*. 1998, Vol. 19, 484 - 494.
39. **D. Scott, C. Stohler, C. Egnatuk, H. Wang, R. Koeppe, J. Zubieta.** Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*. 2007, Vol. 55, 325 - 336.

ANNEXE A : LES ETUDES CLINIQUES



ANNEXE B : LIFE-ORIENTATION TEST REVISED (LOT-R)

Le Life-Orientation Test (LOT), développé par Scheier et Carver en 1985, permet une mesure individuelle de l'optimisme contre le pessimisme. La théorie initiale veut que tous les items soient clairement tournés vers les attentes pour le futur. Or, le LOT ne répondait pas parfaitement à cette condition. C'est pourquoi un nouveau test appelé LOT révisé (LOT-R) a été instauré en 1994 par Scheier, Carver et Bridges ⁽²⁹⁾.

Le LOT-R, dont un exemple est donné ci-dessous (**FIGURE 47**), est présenté au patient dont on veut évaluer l'optimisme. Il doit répondre le plus honnêtement et le plus précisément possible aux questions, sans se laisser influencer ni par ses réponses précédentes, ni par ce qu'il pense que la majorité des gens répondraient.

Please be as honest and accurate as you can throughout. Try not to let your response to one statement influence your responses to other statements. There are no "correct" or "incorrect" answers. Answer according to your own feelings, rather than how you think "most people" would answer.

	<i>I agree a lot</i>	<i>I agree a little</i>	<i>I neither agree nor disagree</i>	<i>I disagree a little</i>	<i>I disagree a lot</i>
	A	B	C	D	E
1. In uncertain times, I usually expect the best.					
2. It's easy for me to relax.					
3. If something can go wrong for me, it will.					
4. I'm always optimistic about my future.					
5. I enjoy my friends a lot.					
6. It's important for me to keep busy.					
7. I hardly ever expect things to go my way.					
8. I don't get upset too easily.					
9. I rarely count on good things happening to me.					
10. Overall, I expect more good things to happen to me than bad.					

FIGURE 47 - LIFE-ORIENTATION TEST - REVISED

Une fois le test complété, il est rendu au médecin. Il est à noter que les questions 2, 5, 6 et 8 sont de fausses questions qui ne servent qu'à remplir la grille du questionnaire pour éviter que le patient ne réfléchisse trop à sa réponse ou ne se serve de l'une pour répondre à l'autre. Les questions restantes sont alors séparées en deux groupes. Celles à connotation optimiste, à savoir les numéros 1, 4 et 10, reçoivent 4 points pour la réponse A, 3 pour la B, 2 pour la C, 1 pour la D et 0 pour la E. Quand à celles à connotation pessimiste, à savoir les questions 3, 7 et 9, le barème est inversé, soit 0 pour la réponse A, 1 pour la B, 2 pour la C, 3 pour la D et 4 pour la E. Le « score » obtenu en additionnant tous les points permet de juger de l'optimisme d'une personne.

Les scores vont de 0 pour quelqu'un de très pessimiste à 24 pour quelqu'un de très optimiste. Cependant, ce test, qui est de plus en plus utilisé dans les études impliquant la personnalité dans les réponses comportementales, affectives et cliniques d'un sujet, n'est qu'un instrument de recherche. En effet, il n'existe aucun seuil au-delà duquel le patient est considéré comme optimiste ou pessimiste. Lors de l'utilisation du LOT-R, il faut donc au préalable fixer les critères d'appartenance aux classes pessimiste et optimiste. De plus, personne n'est totalement optimiste ou totalement pessimiste, il existe des classes intermédiaires, comme faiblement pessimistes par exemple.

ANNEXE C : SHORT-FORM OF MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (SF-MPQ)

Ce questionnaire McGill Pain, développé en 1971 par Ronald Melzack en collaboration avec la McGill University de Montréal, permet au patient de caractériser le plus précisément possible sa douleur, afin que le médecin puisse la traiter au mieux. Pour cela, 78 questions sont posées, classées par catégorie, à savoir composantes sensorielle, affective et cognitive, et par ordre d'intensité croissante. Cependant, jugé trop lourd pour l'utilisation quotidienne, une version courte a été proposée en 1987, avec seulement 15 questions, le SF-MPQ.

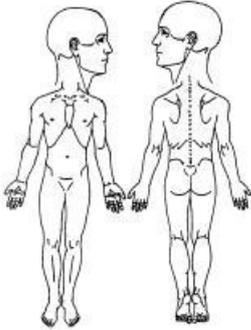
Les deux questionnaires permettent de donner un score de l'intensité douloureuse. En effet, la patient doit, pour chaque adjectif proposé, indiquer son intensité soit en cochant un mot (fort, moyen, faible) soit en inscrivant un chiffre (de 1 à 4 selon l'intensité croissante), ou laisser blanc si le mot ne décrit absolument pas sa douleur. Il doit, en plus, localiser précisément sur le schéma joint l'endroit précis de son mal. En étudiant les réponses données, le médecin peut également apprécier le retentissement affectif de la douleur, ce qui lui permettra d'obtenir une orientation diagnostique. Par exemple une douleur d'origine neuropathique se traduit par des termes bien particuliers, comme « sensation de brûlure », « picotements » ou encore « décharges électriques ».

Inspiré du MPQ et du SF-MPQ, une version française a été créée, intitulé Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA).

SHORT FORM MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE and PAIN DIAGRAM
(Reproduced with permission of author © Dr. Ron Melzack, for publication and distribution)
Date: _____
Name: _____

Check the column to indicate the level of your pain for each word, or leave blank if it does not apply to you. _____

	Mild	Moderate	Severe
1 Throbbing	_____	_____	_____
2 Shooting	_____	_____	_____
3 Stabbing	_____	_____	_____
4 Sharp	_____	_____	_____
5 Cramping	_____	_____	_____
6 Gnawing	_____	_____	_____
7 Hot-burning	_____	_____	_____
8 Aching	_____	_____	_____
9 Heavy	_____	_____	_____
10 Tender	_____	_____	_____
11 Splitting	_____	_____	_____
12 Tiring-Exhausting	_____	_____	_____
13 Sickening	_____	_____	_____
14 Fearful	_____	_____	_____
15 Cruel-Punishing	_____	_____	_____



Mark or comment on the above figure where you have your pain or problems.

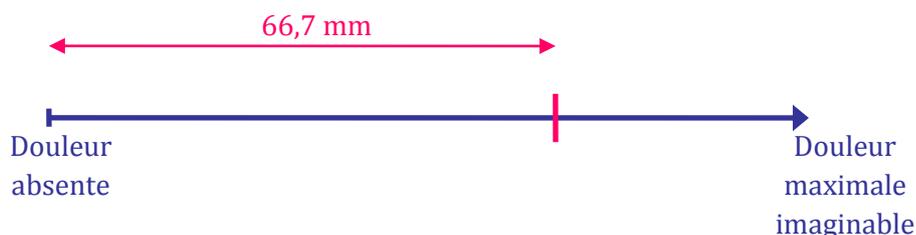
Indicate on this line how bad your pain is—at the left end of line means no pain at all, at right end means worst pain possible.

No Pain		Worst Possible Pain
S	/33	A /12 VAS /10

FIGURE 48 - EXEMPLAIRE D'UN QUESTIONNAIRE MCGILL PAIN

ANNEXE D : LES OUTILS D'ÉVALUATION DE L'INTENSITÉ DOULOUREUSE

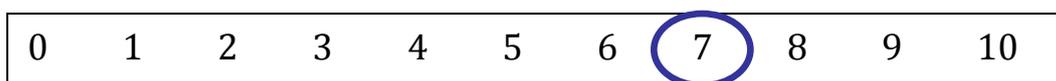
- × **Echelle Visuelle Analogique ou EVA (en anglais VAS pour Visual Analog Scale)** ⁽³⁰⁾ : il s'agit d'une ligne horizontale de 100 mm précisément, sur laquelle l'extrémité gauche est attribuée à une absence de douleur, la droite à la douleur maximale imaginable. Le patient doit tracer un trait à l'endroit qui lui paraît correspondre à l'intensité de sa douleur. Un score est donné en fonction de la distance en millimètres séparant le trait du sujet par rapport à l'extrémité gauche de la ligne. Les scores évoluent proportionnellement à la douleur. Un patient dont l'EVA est supérieur à 30 présentera une douleur modérée, alors qu'il aura une douleur sévère s'il a un score supérieur à 54.



Dans cet exemple, l'EVA est égal à 66,7, ce qui correspond à une douleur sévère.

Cet outil peut être utilisé pour définir aussi bien une douleur actuelle que passée, et permet d'évaluer l'intensité douloureuse en différents points. Si un patient présente une élévation de son EVA de plus de 9 mm, cela implique une modification cliniquement significative de son mal. En général, il est estimé qu'un traitement antalgique efficace réduit le score d'environ 30 mm. Attention toutefois, les informations tirées de l'exploitation de cette méthode ne donnent pas d'indication sur le traitement à prescrire au patient, et ne permet pas de faire des comparaisons interindividuelles. La seule valeur de ce test est d'apporter une description de la douleur de la personne à qui vous faites l'EVA, et de montrer l'évolution de sa douleur.

- × **Echelle Numérique d'intensité de la douleur (EN)** ⁽³⁰⁾ : il s'agit d'une frise comportant des chiffres de 0 à 5, ou bien de 0 à 10, où 0 représente une absence de douleurs, 5 ou 10 une douleur atroce. Le patient doit entourer le chiffre qui, selon lui, indique le mieux l'intensité de sa douleur, ce qui donnera directement son score.



Ici, le score d'intensité douloureuse est de 7, ce qui traduit une douleur sévère.

ANNEXE E : INTERLEUKINE-2 (IL-2) ET INTERFERON- γ (IFN- γ)

Les cytokines sont des protéines ou des glycoprotéines, solubles, dont la masse moléculaire varie de 8 à 50 kDa. Elles sont synthétisées par les cellules du système immunitaire, lymphocytes T principalement. Elles permettent la communication entre les différents organes, tissus et cellules, afin d'en réguler l'activité normale mais aussi l'activité en cas d'infection. Il existe plusieurs cytokines :

- ◇ Les interférons (IFN)
- ◇ Les interleukines (IL)
- ◇ Les chimiokines ou chémokines
- ◇ Les « Tumor Necrosis Factors » (TNF)
- ◇ Les « Colony Stimulating Factors » (CSF)
- ◇ Les « Transforming Growth Factors » (TGF)

- ✱ **L'interleukine-2 (IL-2)** est sécrétée par le lymphocyte T CD4+ activé, c'est-à-dire lorsqu'un antigène lui est présenté par un macrophage.

L'IL-2 a différentes fonctions :

- ☞ L'IL-2 active la prolifération et la maturation des lymphocytes T. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'elle est souvent appelée « T-cell Growth Factor ».
- ☞ L'IL-2 provoque la transformation des lymphocytes T CD8+ en lymphocytes cytotoxiques (LTc). Ces LTc vont alors sécréter des interférons γ , qui à leur tour, vont activer les macrophages pour qu'ils libèrent du TNF α et du TGF β .
- ☞ L'IL-2 stimule la croissance et l'activation cytolitique des cellules « Natural Killer » (NK).
- ☞ L'IL-2 provoque la maturation des lymphocytes B, qui vont alors pouvoir sécréter des anticorps.

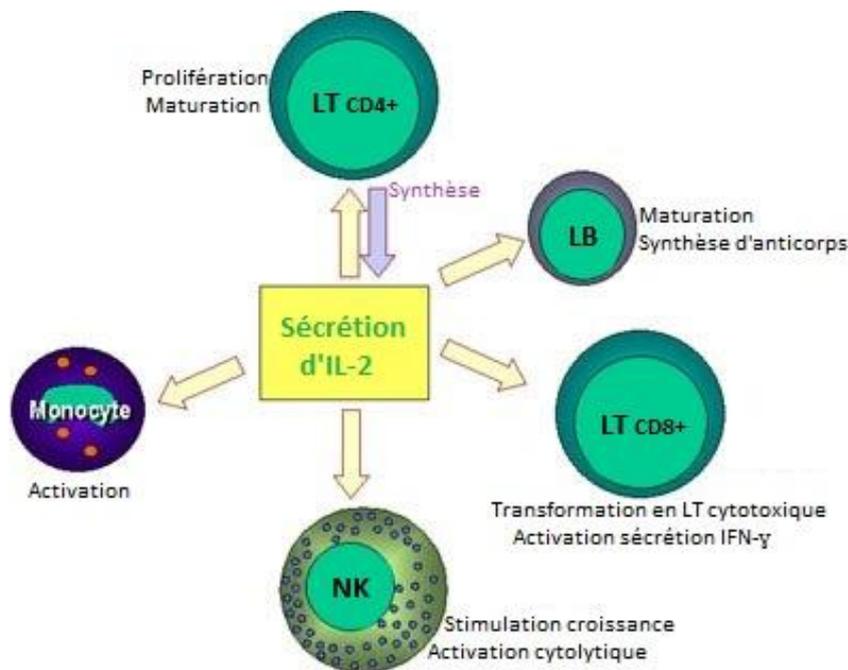


FIGURE 49 - L'INTERLEUKINE-2 ET SES ACTIVITES IMMUNO-REGULATRICES

Adapté à partir de : Microbiology and Immunology On-line, University of South Carolina, School of Medicine

- × **L'interféron- γ** (IFN- γ) est sécrétée par le lymphocyte T CD4+, CD8+ et par les cellules NK, sous l'influence de l'interleukine-18 plus communément nommée « Interferon Gamma Inducinf Factor » (IGIF). L'IFN- γ a différentes fonctions :
 - ☞ L'IFN- γ stimule la maturation des lymphocytes T.
 - ☞ L'IFN- γ stimule la maturation des lymphocytes B, qui vont pouvoir sécréter des anticorps.
 - ☞ L'IFN- γ active les cellules NK qui deviennent cytolytiques.
 - ☞ L'IFN- γ active les macrophages et les granulocytes neutrophiles, qui vont alors phagocyter les cellules étrangères ou infectées.
 - ☞ L'IFN- γ active les cellules endothéliales et de ce fait, augmente leurs capacités de fixation des lymphocytes.

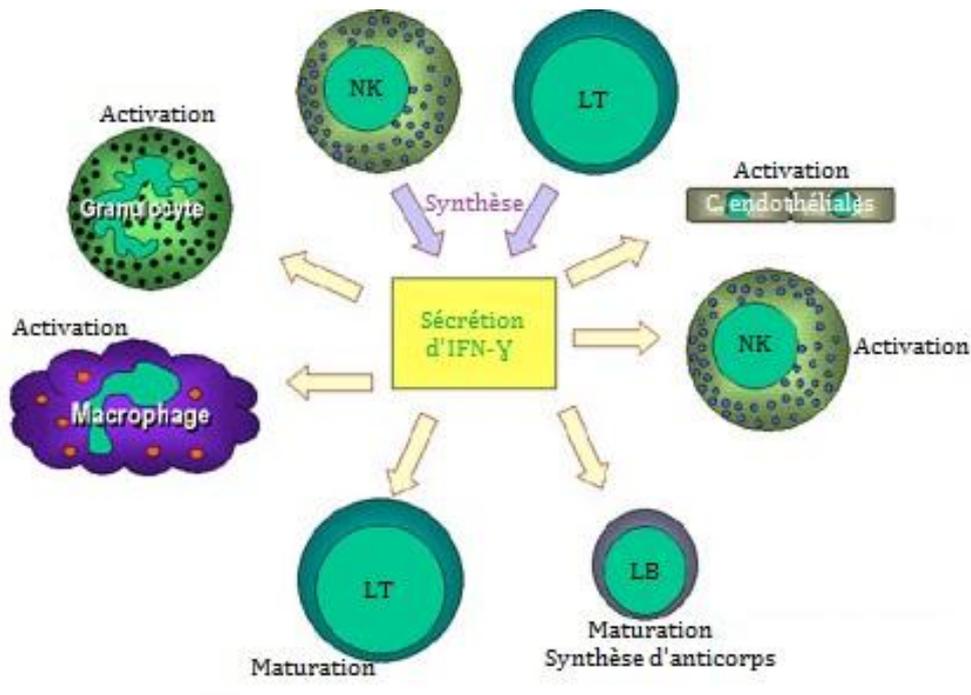


FIGURE 50 - L'INTERFERON- γ ET SES ACTIVITES IMMUNO-REGULATRICES

Adapté à partir de : Microbiology and Immunology On-line, University of South Carolina, School of Medicine

NB: La cyclosporine pénètre dans le cytoplasme des lymphocytes T CD4+ et inhibe la transduction du signal conduisant à la synthèse d'interleukine-2 et d'interféron- γ . Cette substance est donc un inhibiteur de sécrétion.

ANNEXE F : INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX (IRI)

L'Interpersonal Reactivity Index ou IRI, développé en 1980 par Marc Davis, permet d'évaluer l'empathie d'un sujet, c'est-à-dire ses réactions face à l'expérience d'un autre. Pour cela, 28 questions sont posées (voir **FIGURE 51**). Celles-ci appartiennent en réalité à 4 sous-groupes, comprenant chacun 7 items, et permettent d'évaluer 4 traits de l'individu :

- ◇ Sa fantaisie, c'est-à-dire sa capacité à s'identifier à quelqu'un (fictif ou non)
- ◇ Sa mise en perspective, c'est-à-dire son aptitude à se mettre à la place de l'autre, à comprendre son point de vue
- ◇ Sa préoccupation de l'autre
- ◇ Sa détresse personnelle, c'est-à-dire la propension de l'individu à se sentir mal et anxieux lorsque l'autre traverse une expérience négative

Le patient doit lire attentivement chaque question avant d'y répondre, en attribuant la lettre correspondant le mieux à ses sentiments, de A pour « Ne me décrit pas du tout » à E pour « Me décrit très bien ». Une fois le test complété, il est rendu au médecin. Il est à noter que les questions sont réparties dans les 4 groupes cités ci-dessus :

- ◇ Fantaisie : questions 1, 5, 7, 12, 16, 23 et 26
- ◇ Mise en perspective : questions 3, 8, 11, 15, 21, 25 et 28
- ◇ Préoccupation : questions 2, 4, 9, 14, 18, 20 et 22
- ◇ Détresse personnelle : questions 6, 10, 13, 17, 19, 24 et 27

Pour chacune de ces classes, le calcul du score est calculé en attribuant A=0, B=1, C=2, D=3 et E=4, sauf pour les questions 3, 4, 7, 12, 13, 14, 15, 18 et 19 où A=4, B=3, C=2, D=1 et E=0.

Le score de chaque catégorie est compris entre 0 et 28, mais de manière générale, les personnes obtiennent :

- ◇ Fantaisie : $15,73 \pm 5,60$ pour un homme ; $18,75 \pm 5,17$ pour une femme
- ◇ Mise en perspective : $16,78 \pm 4,72$ pour un homme ; $17,96 \pm 4,85$ pour une femme
- ◇ Préoccupation : $19,04 \pm 4,21$ pour un homme ; $21,67 \pm 3,83$ pour une femme
- ◇ Détresse personnelle : $9,46 \pm 4,55$ pour un homme ; $12,28 \pm 5,01$ pour une femme

Ces résultats ont été donnés par M. Davis lors d'une étude réalisée sur 579 hommes et 582 femmes, et publiés sur le site internet de l'Eckerd College de Floride ⁽³¹⁾, où il est professeur.

Il est important de noter qu'il ne faut en aucun cas faire la somme des 4 scores afin d'avoir une note globale mesurant le niveau d'empathie d'une personne. En effet, l'IRI tel qu'il a été conçu se base sur un ensemble de 4 traits de caractères qui, bien que reliés, restent différents. Deux d'entre eux, la fantaisie et la mise en perspective, se trouvent dans le domaine de la cognition, mais représentent deux types de réponses faces aux émotions ressenties par quelqu'un d'autre. De même, la préoccupation de l'autre et la détresse personnelle, s'ils appartiennent tous les deux à la sphère émotionnelle, n'expriment pas la même manière de s'impliquer dans la vie d'autrui, de vivre par procuration l'existence de quelqu'un d'autre.

The following statements inquire about your thoughts and feelings in a variety of situations. For each item, indicate how well it describes you by choosing the appropriate letter on the scale at the top of the page: A, B, C, D, or E. When you have decided on your answer, fill in the letter on the answer sheet next to the item number. READ EACH ITEM CAREFULLY BEFORE RESPONDING. Answer as honestly as you can. Thank you.

	SCORE
1. I daydream and fantasize, with some regularity, about things that might happen to me	
2. I often have tender, concerned feelings for people less fortunate than me	
3. I sometimes find it difficult to see things from the "other guy's" point of view	
4. Sometimes I don't feel very sorry for other people when they are having problems	
5. I really get involved with the feelings of the characters in a novel	
6. In emergency situations, I feel apprehensive and ill-at-ease	
7. I am usually objective when I watch a movie or play, and I don't often get completely caught up in it	
8. I try to look at everybody's side of a disagreement before I make a decision	
9. When I see someone being taken advantage of, I feel kind of protective towards them	
10. I sometimes feel helpless when I am in the middle of a very emotional situation	
11. I sometimes try to understand my friends better by imagining how things look from their perspective	
12. Becoming extremely involved in a good book or movie is somewhat rare for me	
13. When I see someone get hurt, I tend to remain calm	
14. Other people's misfortunes do not usually disturb me a great deal	
15. If I'm sure I'm right about something, I don't waste much time listening to other people's arguments	
16. After seeing a play or movie, I have felt as though I were one of the characters	
17. Being in a tense emotional situation scares me	
18. When I see someone being treated unfairly, I sometimes don't feel very much pity for them	
19. I am usually pretty effective in dealing with emergencies	
20. I am often quite touched by things that I see happen	
21. I believe that there are two sides to every question and try to look at them both	
22. I would describe myself as a pretty soft-hearted person	
23. When I watch a good movie, I can very easily put myself in the place of a leading character	
24. I tend to lose control during emergencies	
25. When I'm upset at someone, I usually try to "put myself in his shoes" for a while	
26. When I am reading an interesting story or novel, I imagine how I would feel if the events in the story were happening to me	
27. When I see someone who badly needs help in an emergency, I go to pieces	
28. Before criticizing somebody, I try to imagine how I would feel if I were in their place	

FIGURE 51 - INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX

ANNEXE G : CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS – IMPROVEMENT (CGI-I)

Le CGI-I a été développé en 1976 par W. Guy, est un outil standardisé permettant au clinicien d'évaluer l'amélioration ou la dégradation de l'état de santé de son patient. A l'aide de 7 niveaux, la personne doit attribuer un chiffre selon la différence qu'elle perçoit entre ses symptômes initiaux et actuels. Cette évaluation permet de déterminer si le traitement entrepris est efficace ou non.

Echelle CGI-I	
1. Fortement amélioré	Presque tout est mieux, bon état de santé, symptômes rendus au minimum. L'amélioration est majeure.
2. Très amélioré	Diminution significative des symptômes et élévation de l'état de santé. Toutefois, quelques symptômes restent notables.
3. Faiblement amélioré	Etat de santé légèrement amélioré, avec une réduction des symptômes faiblement voire cliniquement pas significatives. Très faible changement par rapport au statut clinique initial.
4. Inchangé	Les symptômes restent globalement identiques.
5. Plus mal	Légère augmentation des symptômes, parfois non cliniquement significative. Très faible changement par rapport au statut initial.
6. Beaucoup plus mal	Aggravation cliniquement significatives des symptômes et diminution de l'état de santé. L'aggravation est nettement perceptible.
7. Fortement dégradé	Exacerbation des symptômes, mauvais état de santé, effets indésirables intolérables. Le traitement doit être modifié ou interrompu.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : Hayez
Prénom : Angélique

Titre de la thèse : L'effet placebo, une réalité scientifique

Mots-clés : Effet placebo ; placebo ; conditionnement ; suggestion verbale ; hyper-répondeurs

Résumé :

L'effet placebo est un phénomène connu depuis le XVIème siècle. Pourtant, l'explication scientifique de ses mécanismes d'action n'a réellement débuté qu'à partir des années 1900. Deux paramètres majeurs influencent la réponse biologique du patient à un traitement, la première étant l'effet thérapeutique du médicament, la deuxième correspondant à l'effet non spécifique, dans lequel se trouve l'effet placebo. Celui-ci est sous l'influence des caractéristiques psychosociologiques propres à chaque individu, mais est également la conséquence de paramètres neurobiologiques et génétiques. L'effet placebo est un outil puissant, utilisé aujourd'hui dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Cependant, son usage en pratique clinique courante, déjà effectué par certains médecins, doit être envisagé afin d'obtenir les bénéfices que procure le placebo sur le patient. Pour cela, un encadrement éthique et réglementaire doit être instauré.

Membres du jury :

Président : TARTAR André, Professeur des Universités de Chimie Organique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : GRAS Hélène, Professeur des Universités de Chimie Thérapeutique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs : HERION Hugues, Pharmacien d'industrie, Mouvaux
BACCOUCH Riadh, Pharmacien hospitalier, CHRU de Lille