

Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juin 2018

Par Sylvain Jumeau

Né(e) le 12 août 1982 à Châteauroux

Intérêt thérapeutique de l'effet placebo dans la prise en charge de la douleur.

Thèse dirigée par le Dr Jean-Vincent BOURZEIX

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELONI

M. le Professeur Daniel BUCHON

M. le Docteur Pierre JESUS

M. le Docteur Jean-Vincent BOURZEIX

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse



Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juin 2018

Par **Sylvain Jumeau**

Né(e) le 12 août 1982 à Châteauroux

Intérêt thérapeutique de l'effet placebo dans la prise en charge de la douleur.

Thèse dirigée par le Dr Jean-Vincent BOURZEIX

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELONI

M. le Professeur Daniel BUCHON

M. le Docteur Pierre JESUS

M. le Docteur Jean-Vincent BOURZEIX

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

La foi que j'ai reçue aspire à son effet.
Corneille, Polyeucte, II, 6, 1642

Remerciements

A Monsieur le Professeur Boris Meloni, pour me faire l'honneur de présider ce jury. J'ai eu la chance durant mon cursus étudiant d'effectuer de nombreux stages dans votre service, dont mon premier stage d'interne. Je garde de ces stages des souvenirs des plus agréables, tant sur le plan formateur que sur le plan humain. Vous avez toujours su être à mon écoute et je vous remercie pour votre accueil et votre soutien qui m'ont permis de m'investir pleinement dans ma formation. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Daniel Buchon, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre accompagnement durant mon internat de médecine générale. Nos contacts ont été nombreux, comme interne mais aussi comme représentant des internes, et vous avez toujours su faire preuve d'écoute et de bienveillance.

A Monsieur le Docteur Pierre Jésus, pour avoir accepté de juger ce travail. Ta présence au sein de ce jury a une saveur toute particulière, étant issu de la même promotion. Plusieurs années ont passé mais malgré des parcours différents, nous voilà encore réunis. C'est avec un très grand plaisir que je te compte parmi mes juges aujourd'hui et je te remercie sincèrement pour ta disponibilité.

A Monsieur le Docteur Jean-Vincent Bourzeix, pour avoir dirigé ce travail. Notre première rencontre date justement de mon premier stage d'interne, et c'est vous qui avait su m'insuffler cet intérêt pour les soins palliatifs. Votre pédagogie et votre humour ont su trouvé un écho pour me faire découvrir une manière différente d'appréhender la médecine et l'humain. Je vous remercie pour votre aide précieuse durant la rédaction de ce travail, pour ces quelques après-midis passés dans votre bureau à se torturer les méninges. Vous avez su faire preuve de patience, de bienveillance et je vous en suis très reconnaissant. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A ma femme Céline, pour ton amour inconditionnelle depuis plus de 15 ans. Ton soutien a été précieux durant tous ces mois, comme durant toutes ces années. Tu as toujours su trouver les mots pour me motiver et me permettre d'avancer, même dans les moments difficiles. Tu as su me porter, me supporter et ta présence à mes côtés m'apaisera toujours. Je suis fier d'être ton mari. Je t'aime.

A ma fille Clémence, pour avoir illuminé ma vie alors que rien n'était acquis. Reste celle que tu es pour continuer de grandir comme une belle personne.

A mes parents, Bernard et Sylvie, pour votre soutien et votre patience. Vous avez toujours cru en moi et je sais les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de réaliser mon rêve. J'espère vous rendre ce que vous m'avez donné. Merci pour votre présence et votre amour.

A mon frère Jérémy, pour toutes ces années de bonheur. La présence et l'amour d'un frère sont précieux. Sois assuré du mien.

A mon grand-père Fernand.

A mes grands-parents Solange, Jean-Louis et Solange, pour leur affection, leur bienveillance et leur soutien durant ces longues années d'études.

A ma famille, pour tous ces moments partagés et à venir, qui sont de véritables bouffées d'oxygène. Il est toujours plus facile d'avancer quand on est bien entouré.

A mes amis, pour continuer de faire de cette vie une fête. Vous avez tous su me montrer votre affection durant toutes ces années, cette fidélité fait toujours chaud au cœur. J'espère avoir encore beaucoup de beaux moments à partager avec vous. Une pensée particulière à Dédé, Thom et Chérif qui ont compté, comptent et compteront toujours.

Aux personnes qui m'ont aidé dans la rédaction et la relecture de ce travail, merci d'avoir participé à rendre cette copie plus belle.

A tous mes maîtres de stage qui ont su me transmettre leur passion et leur amour de la médecine.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	20
I. La douleur dans tous ces états	22
I.1. Place de la douleur dans l'Histoire	22
I.2. Définition et classification de la douleur	28
I.3. Physiologie de la douleur	31
I.3.1. De la périphérie à la moelle épinière	32
I.3.2. De la moelle epiniere au cortex cerebral.....	37
I.3.3. Du cortex cérébral à la perception nociceptive	38
I.3.4. Les mécanismes de modulation de la douleur	41
I.4. Les différentes dimensions de l'expérience douloureuse	44
II. Du placebo à l'effet placebo	47
II.1. Le placebo	47
II.1.1. Origine du terme et définition du placebo	47
II.1.2. Naissance du placebo	49
II.1.2.1. Des 1ères utilisations du placebo dans l'histoire	49
II.1.2.2. ... aux prémices de l'effet placebo	53
II.1.3. Le développement des essais cliniques en double insu où l'avènement du placebo	56
II.2. L'effet placebo	58
II.2.1. Naissance du terme et définition de l'effet placebo	58
II.2.2. Un effet très vite controversé.....	61
II.2.3. Une méthodologie à adapter pour évaluer l'effet placebo	65
II.3. "The Powerfull Analgésia Placebo"	68
III. Les mécanismes de l'effet placebo antalgique.....	72
III.1. Les médiateurs psychologiques	73
III.1.1. L'attente	74
III.1.2. Le conditionnement	78
III.1.3. La suggestion est-elle une condition nécessaire à ces mécanismes ?.....	81
III.1.4. Existe-t-il une personnalité placebo-répondeur ?	83
III.2. Les mécanismes neurobiologiques	84
III.2.1. Le système dopaminergique.....	84
III.2.2. Le système des opioïdes endogènes.....	87
III.2.3. L'implication des structures cérébrales prouvées par l'imagerie	92
IV. Implication de l'effet placebo antalgique en pratique clinique	97
IV.1. Le malade et sa maladie douloureuse	98
IV.1.1. Un contexte prédéterminé favorisant des attentes.....	98
IV.1.2. Des attentes modifiées par le contexte.....	100
IV.1.3. Un contexte modifiant les attentes	103
IV.2. Le médicament placebo.....	105
IV.2.1. Le placebo-médicament en pratique soignante	105
IV.2.2. Le placebo-médicament a-t-il une utilité ?	107
IV.2.3. Les facteurs spécifiques du médicament.....	109
IV.3. Le médecin placebo	113
IV.3.1. Le médecin-remède	113

IV.3.2. La relation médecin-malade	117
IV.3.3. Quelle est l'intérêt de l'effet placebo en pratique quotidienne de la douleur ?... 119	
Conclusion	121
Références bibliographiques	123
Serment d'Hippocrate.....	139

Table des illustrations

Figure 1 :Substances chimiques impliquées dans la genèse des messages nociceptifs(35).	33
Figure 2 : Les différents types de fibres ascendantes(36)	35
Figure 3 : Les voies nociceptives antéro-latérales(34)	37
Figure 4 : Les structures supra-spinales impliquées dans la douleur(37).	40
Figure 5 : Mécanismes endogènes de modulation de la douleur.	41
Figure 6 : Les différents facteurs d'une amélioration sous traitement(85).	62
Figure 7 : Efficacité thérapeutique réelle de deux médicaments actifs évaluée par une procédure ouvert/caché(90)	66
Figure 8 : La réponse placebo en fonction des pathologies	69
Figure 9 : Modèle général de l'effet placebo(33)	72
Figure 10 : Médiateurs psychologiques principaux de l'effet placebo(54)	74
Figure 11 : Schéma simplifié du système de récompense(148)	86
Figure 12 : Les différents mécanismes biologiques à l'œuvre dans l'effet placebo analgésique.(159)	90
Figure 13 : TEP-scan durant une stimulation douloureuse : l'administration de placebo et de morphinique mettent en jeu des réseaux neuronaux communs(175).	92
Figure 14 : Action cérébrale du remifentanil et du placebo analysé par TEP-scan(170).	93
Figure 15 : Images d'IRM montrant les nombreuses régions d'intérêt activées au cours d'un effet placebo analgésique(180)	93
Figure 16 : Les différences d'activation des structures cérébrales entre la perception de la douleur et l'effet placebo(179).	95
Figure 17 : La relation médecin/patient en quatre étapes (234)	117

Introduction

« Il est si doux de parler de soi qu'il suffit d'expliquer sa maladie à son médecin pour se sentir momentanément soulagé. »(1).

Voilà une considération d'Eugène Marbeau, écrivain du début du XX^{ème} siècle, qui illustre bien ce que la médecine moderne va chercher à expliquer ces dernières années dans son combat contre la douleur.

Car la douleur est actuellement un des problèmes de santé publique les plus reconnus. La prise en charge de la douleur a même été inscrite dans la loi n° 2002-303 du 04 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Elle n'a pourtant pas eu le même intérêt dans l'Histoire aux yeux des cliniciens.

En cabinet de médecine générale, elle représente à ce jour une part importante des prises en charge en soins primaires. Ces consultations pour motif douloureux sont de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que l'âge avance, associé à une composante chronique grandissante. Dans ces conditions, la pharmacopée moderne est souvent peu adaptée, avec des phénomènes de iatrogénie non négligeable en augmentant la puissance des antalgiques.

De plus, la prescription médicamenteuse ne paraît pas toujours la meilleure réponse pour gérer dans chaque situation la plainte douloureuse. La douleur est en effet un phénomène complexe, multidimensionnel, qui touche l'homme dans toute son intégrité, et pas seulement physique. Les retentissements psychologiques et sociaux font partie intégrante de l'expression du phénomène douloureux, en particulier sur le versant chronique de la douleur, rendant transversale les différentes approches nécessaires.

Ainsi, au fil du temps, les différentes études sur la douleur, de ses mécanismes et des thérapeutiques adaptées vont mettre en avant un phénomène que les scientifiques appelleront effet placebo, et qui s'avérera pouvoir soulager tout autant que certains traitements antalgiques, ou du moins participer à leur efficacité thérapeutique.

L'effet placebo a pourtant longtemps eu mauvaise presse car malheureusement associé à une tromperie de la part des soignants, à une faiblesse morale ou psychologique de celui qui y est sensible ou à la mauvaise foi d'individus qui simuleraient leurs symptômes. L'origine étymologique même du terme placebo, « *je plairai* », renvoie un sens médical négatif en suggérant péjorativement que le soignant prescrit un placebo simplement pour répondre aux attentes de son patient ou qu'à l'inverse le soigné cherche à conforter le soignant en prétendant présenter un effet bénéfique d'un traitement donné.

En fait, ces idées préconçues ne reflètent pas ce que les données scientifiques nous apprennent sur le phénomène. En effet, les conceptions modernes sur l'effet placebo mettent d'avantage l'accent sur les conditions psychophysiologiques qui favorisent la mise en action de mécanismes d'autorégulation des symptômes.

Ainsi, après quelques rappels sur les conceptions de la douleur, sa physiologie et ses différentes composantes, nous allons commencer à nous intéresser à la perspective

historique du placebo, de ses différents usages à son intégration dans le domaine médical actuel. En effet, l'effet placebo a d'abord été ignoré puis considéré comme un contaminant qu'il fallait contrôler avant que son intérêt thérapeutique soit admis.

Pourtant, ce serait un mauvais procès que de réduire l'effet placebo à l'objet placebo.

Ensuite, nous allons distinguer l'induction placebo de l'effet placebo pour explorer les mécanismes en jeu, en particulier sur le plan de l'antalgie. Nous évoquerons ainsi les médiateurs psychologiques et neurophysiologiques sur la base des résultats d'études expérimentales qui font de l'effet placebo un phénomène psychobiologique.

Enfin, nous verrons qu'elle peut être sa place dans notre pratique quotidienne, avec les limites qu'il faut apporter, en évaluant les éléments de la pratique clinique le favorisant pour enfin l'appréhender non plus comme une sorte de magie païenne, mais comme un accessoire de l'arsenal thérapeutique à ce titre précieux pour chaque soignant.

I. La douleur dans tous ces états

Si elle est certainement la plus ancienne compagne de l'homme, la douleur et sa place dans la médecine est de façon contradictoire plutôt celle d'un déni et d'oublis répétés. L'évolution de son appréciation ne s'est réellement emballée que dans les dernières décennies pour aboutir à ne plus envisager la douleur comme un simple phénomène physique, mais comme une entité complexe, multidimensionnelle et surtout individuelle(2).

I.1. Place de la douleur dans l'Histoire

Dans les civilisations primitives, la douleur est considérée comme provoqué par des objets magiques ou des démons(3). C'est un concept que l'on va retrouver chez les Egyptiens au travers du papyrus d'Ebers ; la douleur restera considérée comme une punition des dieux, un effet de la magie, encore jusqu'au VIIème siècle avant J-C(4).

Chronologiquement, les concepts des auteurs grecs sur la douleur ont été profondément influencés par la médecine égyptienne, la relation péché-punition restant central dans la conception de la douleur. Hippocrate, considéré comme le père fondateur de la médecine moderne, sera un des premiers à dégager la médecine des légendes et de la mythologie, de la magie et de la sorcellerie, et de la philosophie(4).

Pour lui, la maladie n'est pas un châtement des dieux mais un processus naturel : le médecin doit établir un diagnostic précis, chercher l'étiologie et traiter la maladie(4). La douleur a donc une spécificité clinique : c'est un signe naturel à évaluer et à respecter au sein d'un processus d'ensemble qu'est la maladie, et sa localisation est une aide précieuse au diagnostic, devant l'absence de connaissances anatomiques.

Il faudra en effet attendre la médecine d'Alexandrie, au IIIème siècle avant J-C. pour voir les premières connaissances sur les voies sensibles, grâce à la pratique de la dissection humaine. Hérophile notamment, sera un des premiers à formuler des notions sur les nerfs, ainsi que leur rapport avec la moelle et le cerveau(5).

Pour autant, malgré ces considérations nouvelles, la notion de douleur va plutôt s'ancrer dans le domaine philosophique, en ne demeurant qu'une sensation vécue par le patient, opposée notamment au plaisir. Aristote définit lui la douleur comme une émotion et en situe le siège dans le cœur. Ils ne seront que très peu, comme Anaxagore, à considérer le cerveau comme centre d'intégration de toutes sensations comme les phénomènes douloureux.

Il existe donc dès l'Antiquité une partition entre le corps et l'esprit dans l'appréhension de la douleur, tous ne lui accordant pas la même importance.

De part ces conceptions, le traitement antalgique reste plutôt occasionnel. Même pour Hippocrate, « *soulager la douleur est chose divine* »(6), c'est-à-dire difficilement accessible à l'homme médecin. Il écrira d'ailleurs, précisant bien les limites du rôle du thérapeute :

« *Le premier principe de la médecine est de guérir quelque fois, de soulager souvent et de consoler toujours.* »(7).

La "guérison" de la douleur pour Hippocrate ne fait donc pas partie des priorités absolues du médecin, et ce dans le respect de sa doctrine symbolique « *Primum non nocere* ». Pour lui la finalité de la médecine n'est pas la réussite du médecin, mais l'intérêt du malade.

Le monde antique n'a pourtant pas négligé les ressources offertes par la nature végétale (pavot, mandragore, jusquiame, opium ou ciguë...), et les a employées principalement comme sédatifs, analgésiques, voire même comme anesthésiques. Mais leur utilisation va rester longtemps anecdotique, devant notamment des difficultés de dosage sans effets secondaires.

De plus, les courants philosophiques dominants de l'époque sont plutôt en faveur d'une valorisation de l'endurance envers les épreuves douloureuses. Que ce soit l'épicurisme ou le stoïcisme, ce n'est pas la douleur elle-même que la personne doit chercher à investir d'une signification, mais l'expérience qu'elle en fait(4). Savoir affronter la douleur est le propre de l'homme ou de la femme libre, et les distingue ainsi de l'esclave.

La douleur se retrouve donc dans cette ambiguïté où l'on sait la nommer mais on ne la traite pas, par manque de compréhension dans les mécanismes en jeu d'une part, mais surtout parce que la culture de l'époque dessine progressivement le modèle idéal d'une réponse ferme, d'une endurance, d'un courage, voire d'un entraînement volontaire à surmonter l'inévitable épreuve de la douleur, permettant un accomplissement personnel complet.

La médecine romaine va rester sous l'influence hippocratique ; la douleur est un signal qui annonce l'évolution d'une maladie. Par conséquent, elle doit être décrite, expliquée, retranscrite(8). C'est sur ces bases d'observation que Celse considérera notamment la douleur comme typique du syndrome inflammatoire, avec la rougeur, la chaleur et la tuméfaction, signes qui sont toujours utilisés aujourd'hui(5).

Ce sera Galien, au II^{ème} siècle après J.C., qui va réassocier "l'émotion douloureuse" à une sensation dont le siège est le cerveau. On retrouve dans ses ouvrages l'alliance de la médecine et de la philosophie, de l'anatomie et de la physiologie, la passion de la logique et de l'argumentation (9).

Pour lui, la douleur est une composante essentielle du toucher, qui requière de la perception et donc de la conscience. Ses travaux sur la physiologie de la sensibilité lui permettront d'avoir une représentation assez précise du système nerveux central et périphérique, et d'établir une théorie complexe de la sensibilité. Les concepts de Galien sur la fonction du système nerveux dans la sensibilité douloureuse représentent un progrès important par rapport aux idées d'Aristote(3).

Ainsi, dès cette époque, les ingrédients de la compréhension de la douleur semblent théoriquement réunis, mais s'individualisent au point de s'ignorer, voire de se confronter au lieu de se fondre par l'approfondissement des connaissances dans les domaines spécifiques(2).

Pendant plus de dix siècles, la médecine va rester fondée principalement sur les théories aristotéliennes et, surtout sur le concept du cœur comme centre de la sensibilité(3).

Pendant le Moyen Age, les références littéraires sur la douleur sont rarissimes : il semble que les souffrances du corps n'intéressent pas. Ce n'est pas qu'on ne voit pas la douleur mais l'indifférence paraît plus tenir à des raisons théologiques(10). Car c'est à cette période que le christianisme va devenir majoritaire en Europe et que va se développer les notions de douleur rédemptrice.

Les principaux éléments qui apparaissent dans la littérature à cette époque sont des éléments qui relèvent plutôt de conception de la douleur en rapport avec la façon de vivre la foi. Le Christ est alors le modèle de la souffrance supportée et acceptée ; elle est ainsi considérée comme normale et s'y dérober ou y remédier serait allé contre la volonté de Dieu(10).

La maladie reste ainsi considérée comme une punition de Dieu mais le malade devient aussi en quelque sorte un élu car, par ses souffrances, Dieu l'appelle à supporter celles du Christ et à trouver ainsi le rachat de ses péchés(8).

Avec l'ère chrétienne débute aussi une certaine méfiance à l'égard des analgésiques connus, considérant l'action des plantes hypnogènes comme liée aux effets d'une magie païenne. Leur usage devient alors un objet de réprobation et on assiste à l'abandon progressif de la précieuse pharmacopée antique.

Durant cette période, quelques auteurs vont quand même essayer de redonner une valeur scientifique aux conceptions de la douleur, en remettant en cause les théories d'Aristote.

Avicenne, médecin persan, est un des rares qui n'accepte pas le concept du cœur comme centre de la sensibilité(11). Il va rassembler toutes les connaissances médicales de son temps, traduire les textes grecs, en privilégiant le raisonnement et le diagnostic différentiel. Il définit alors la douleur comme une modification des humeurs ayant pour fonction d'annoncer des crises ou le dénouement de la maladie. Elle joue un rôle de signe qui permet le diagnostic et renseigne sur l'évolution de la maladie.

La médecine arabe va alors prendre toute son importance et constituer un élément capital pour le renouveau de la médecine occidentale(5), en essayant de remettre la médecine grecque en premier plan pour réintroduire progressivement la douleur dans la réflexion des médecins et des soignants.

Malgré tout, l'influence religieuse va rester prédominante, et ce n'est finalement qu'à partir de la Renaissance que le concept de la douleur va débiter son évolution.

La Renaissance est l'époque de l'humanisme, une période de transition entre la pensée des Anciens et le rationalisme de Descartes. Cette période est marquée par les épidémies, les guerres de religions où la douleur et la souffrance font parti du quotidien. L'humanisme va alors considérer "l'homme pour fin et valeur suprême", et viser "à l'épanouissement de la personne humaine et au respect de sa dignité"(12). La douleur devient ainsi un symptôme clinique, que le patient doit verbaliser, avec ses retentissements psychosociaux associés.

C'est aussi à cette période qu'on redécouvre les textes de l'Antiquité, grâce à la levée de l'interdiction de consulter la littérature antérieure à la naissance de Jésus-Christ. Ce qui amène la pharmacopée à une explosion enrichissante et bienfaisante puisqu'il est possible d'allier des connaissances récentes avec des évidences demeurées jusqu'alors cachées(9).

On commence alors à retrouver des médecins prescripteurs d'anodins, ces médicaments analgésiques et antalgiques qui visaient à apaiser ou à supprimer la douleur, même si le terme anodin n'a plus grand chose à voir avec le sens qu'on lui accorde aujourd'hui, car, au XVII^{ème} siècle, ce mot conservait son origine grecque : *anodynè* (a privatif, et *odynè*, douleur)(9).

Descartes va participer à cette époque à faire évoluer les concepts philosophiques sur la douleur notamment en rupture avec les théories d'Aristote. Dans son *Discours de la méthode* en 1637, la douleur est perçue uniquement comme un système de protection de l'organisme ; c'est ainsi qu'il fait naître le concept de douleur signal lorsqu'il décrit la voie de la douleur qui relie directement la peau au cerveau(9).

Pour lui, tout passe par la "glande pinéale" (l'amygdale) par laquelle l'âme confirme au corps, à travers la sensation, l'existence d'un problème, approche qui introduit dans la pensée médicale une logique des sensations.

C'est certainement dans les *Principes de la philosophie*, publié en 1644, que Descartes a conceptualisé les sensations, plus particulièrement celle de la douleur, comme moyens de comprendre les liens entre physique et psychique sur le plan de la douleur. La douleur n'est ainsi pas une expression particulière ou privilégiée de l'âme, elle n'est qu'une expression parmi les autres sensations, tout comme le plaisir ou la peur.

Ainsi comme toute sensation, elle est forcément composée d'une intégration subjective par le sujet dans son interprétation. L'idée naît alors qu'il n'y a pas que l'objectivité de la douleur captée par le médecin qui a une valeur diagnostic, mais que la subjectivité délivrée par le patient dans sa description de sa douleur doit être prise en compte pour comprendre l'expérience douloureuse dans sa globalité, comme toutes sensations. Ce sont ces faits nouveaux pour la science qui vont préparer le terrain à la révolution des Lumières.

Le siècle des Lumières marque en effet une avancée dans la description de la douleur : c'est celui de l'émergence de la Raison, où le contexte philosophique et scientifique est marqué par une impulsion générale donnée à la connaissance. On quitte ainsi le christianisme pour entrer dans la laïcisation de la douleur au niveau de la conscience médicale.

La conception de la douleur va alors évoluer selon les courants philosophiques en vigueur. Les animistes vont prendre le pas sur le magique ou le divin, en considérant la douleur comme le résultat d'un conflit intérieur. La psychologie fait ainsi son entrée dans le concept de la douleur. Les animistes acceptent bien naturellement la théorie mécanique de la douleur mais ils lui ajoutent une approche psychologique qui fait participer l'âme directement dans les fonctions organiques (respiration, digestion, élimination, etc.)(9).

François Boissier de Sauvages de Lacroix, médecin et botaniste français du milieu du XVIII^{ème} siècle, dira à ce propos :

« *La théorie psychologique de la douleur nous instruit des motifs qui font agir l'âme dans ces maladies, des fins qu'elle se propose, et des moyens qu'elle met en usage pour la faire cesser.* »(13).

Ainsi se tisse encore plus le lien entre le corps et l'âme. La douleur du corps est interprétée à deux niveaux. Le premier comme la manifestation d'une douleur de l'âme et le deuxième comme la marque de l'effort pour s'en débarrasser.

Parallèlement au niveau de la recherche purement médicale, on entre dans l'observation du processus des maladies et l'on s'intéresse à leur classification(9). Même si ces classifications doivent servir de cadre rationnel dans un but diagnostique, elles doivent servir au médecin à orienter son diagnostic vers un soulagement plus rapide du malade. La douleur se décrit alors comme tensive, gravative, pongitive ou pulsative.

Mais malgré des avancées scientifiques dans chaque domaine, chaque conception de la douleur s'oppose, n'imaginant pas un instant une intrication de toutes ces composantes.

Alors même si de nouvelles théories psychologiques se développent, on reste encore attaché à un certain "hygiénisme de la douleur" : pour certains, il persiste encore un "prestige" de souffrir, la douleur continuant de revêtir un caractère sacré malgré l'affranchissement religieux ; pour d'autres, garder la douleur en l'état est le meilleur moyen pour le médecin de ne pas se tromper dans son diagnostic.

On est là dans le paradoxe du monde médical de cette période, d'abord rassuré qu'il y ait douleur (le patient est en vie), attentif aux signes associés dans le but d'établir un diagnostic, mais dont la vocation de soulager la douleur ne constitue pas une priorité.

Rappelons pourtant que le protoxyde d'azote est découvert depuis 1772 et qu'on en connaît bien les qualités apaisantes, et que l'usage de divers anesthésiques est maintenant bien étudié: l'éther sulfurique depuis 1792 et la morphine depuis 1806. Mais l'utilisation de produits anesthésiants n'est ni plus ni moins considéré par la plupart comme une « *tentative douteuse pour déroger à l'une des conditions générales de l'homme* »(14) dans le respect de préceptes religieux et philosophiques(2). Et ce n'est qu'en 1847 qu'on retrouve la première généralisation d'actes chirurgicaux réalisés lorsque que le patient est endormi au moyen de l'éther.

Ce n'est qu'à l'aube du XIXème siècle que l'on va enfin considérer que la qualité de la vie doit être une vie sans douleur, et qu'à ce titre la plainte douloureuse est licite et doit être exprimée et entendue. Peu à peu on reconnaît en médecine que le patient peut avoir son mot à dire dans sa souffrance subjective parce que d'une part elle peut être une aide dans la compréhension des mécanismes qui en sont responsables, et que d'autre part, même en l'absence d'une dysfonction somatique descriptible, une sensation douloureuse peut malgré tout avoir des incidences négatives et être à l'origine de certains états psychopathologiques.

Dans son ouvrage, Mitchell décrit très bien l'impact de la douleur sur l'aspect psychique d'un individu.

« Sous l'effet de tels tourments, le caractère change, l'individu le plus aimable s'irrite de plus en plus souvent, le soldat devient poltron et l'homme le plus fort est à peine moins nerveux que la plus hystérique des filles. »(15).

Pourtant, les avancées en terme de connaissances scientifiques, notamment anatomiques, vont faire revoir la conception de l'homme de façon mécanique, et surtout conforter la dichotomie qui existait déjà entre le corps et l'esprit, entre le physique et le mental. Ainsi, même si il est maintenant convenu que le cerveau est le centre d'intégration de la douleur, 2 disciplines vont s'en séparer son exploration : la neurologie, pour la partie consciente, et la psychiatrie pour l'analyse de la partie inconsciente.

Une fois de plus, l'analyse de la douleur est scindée en 2 disciplines distinctes, ce qui fera dire à Cruveilhier, un des maîtres de l'anatomie du XIX^{ème} siècle :

« C'est parce que l'homme anatomique, l'homme physiologique et l'homme moral et intellectuel n'ont pas été étudiés par la même classe de savants, que la science de l'homme laisse encore tant à désirer. »(16).

Malgré la lucidité de ce constat, l'évolution de la pensée scientifique est restée figée sur l'approfondissement des connaissances dans les différents domaines et la douleur reste encore limitée au domaine des émotions(2).

C'est finalement avec le développement de l'anesthésie durant la fin du XIX^{ème} siècle, mais également par l'impact de la théorie de l'évolution de Darwin sur notre conception du développement du système nerveux, que va s'opérer un véritable tournant dans l'histoire de la douleur en Occident.

En effet, l'anesthésie va avoir des conséquences importantes dans la compréhension même des mécanismes de transmission de la sensation de la douleur et va ainsi stimuler la recherche pour trouver sur le plan théorique une explication rationnelle et physiologique de la douleur(9).

La nécessité de cerner au mieux son existence, de la contrôler, d'évaluer sa valeur et la prédictivité de son évolution va très vite imposer la nécessité d'une évaluation objective et mesurable. Les disciplines qui prennent en compte ses diverses composantes élaborent ainsi des moyens de détection ou de qualification chiffrés, la plupart du temps sous forme de scores(2).

Pour Melzack, dans le milieu du XX^{ème} siècle, l'évaluation objective de la douleur doit ainsi favoriser la reconnaissance de la douleur comme une entité scientifiquement admise et reconnue parce que mesurable :

« Si l'étude de la douleur des gens veut acquérir une valeur scientifique, la douleur doit être mesurée »(17).

En s'offrant à l'évaluation, elle devient enfin transdisciplinaire et s'institutionnalise avec la création de l'*International Association for Study of Pain (IASP)* en 1974 aux États-Unis et de la revue *Pain* en 1975. Cette transdisciplinarité est vraiment la clé dans l'évolution du concept de la douleur et de son analyse, puisque plusieurs de ces composantes vont pouvoir être prises en compte pour enfin faire naître une médecine de la douleur.

La douleur devient alors un événement qui s'inscrit dans un contexte personnel d'existence, où le patient est envisagé dans son contexte de vie, en incluant les composantes sociales et économiques, qui renforcent la détresse dans laquelle la douleur peut s'installer. C'est à cette représentation complexe que s'attellent les protocoles d'évaluation actuels(2). Le dualisme entre le corps et l'esprit s'efface ainsi progressivement dans la conception de la douleur.

Ce n'est donc que ces dernières décennies que la conception de la douleur va évoluer pour lui connaître la représentation d'aujourd'hui. Elle s'oppose alors à l'exclusive cartésienne en ce qu'elle n'est pas l'aboutissement d'un processus linéaire de transmission en tant que

signal d'alarme, mais bien un processus dynamique qui implique l'interaction permanente entre des systèmes ascendants et descendants complexes.

I.2. Définition et classification de la douleur

La douleur est donc une expérience personnelle. Elle n'est objectivable qu'au travers des éléments que le patient est capable d'exprimer volontairement ou de façon inconsciente, ce qui fait que quelle qu'elle soit, la douleur est une expérience subjective.

Mais concéder que la douleur est uniquement un phénomène subjectif va à l'encontre de toute démarche scientifique. C'est pourquoi plusieurs auteurs ont proposé de séparer les notions de nociception, douleur et souffrance, chacune de ces notions ne représentant pas les mêmes étapes du phénomène douloureux.

Ainsi, la nociception, description scientifique d'un mécanisme objectif car physiologique, ne peut se substituer à la douleur, expérience subjective multidimensionnelle globale, qui sera intégrée comme une souffrance, étape réflexive d'interprétation de la douleur par le sujet(18). L'ensemble de ces notions semblent correspondre à l'expérience douloureuse.

Selon l'IASP, la douleur est définie comme *"une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage"*(19). Cette définition présente l'intérêt de ne pas réduire la douleur aux seules causes tissulaires objectivables par les examens médicaux classiques. Elle met en avant la coexistence d'aspects physiologiques (sensoriels) et psychologiques (émotionnels) du phénomène douloureux(20).

La principale critique que l'on pourrait faire de cette définition est qu'elle donne malheureusement beaucoup d'importance à l'expression verbale de la douleur. De fait, elle risque de ne pas prendre en compte des situations où elle ne s'exprime que par des attitudes. C'est le cas notamment chez le jeune enfant, la personne âgée, ou l'handicapé mental(9).

La connaissance des mécanismes de transmission et de contrôle permet de différencier différents types de douleurs, notamment selon leurs profils évolutifs (douleur aiguë ou chronique) et selon leurs mécanismes générateurs (douleur par excès de nociception, neuropathique et dysfonctionnelle).

a. Selon leur profil évolutif

- La douleur aiguë est une douleur dite "normale". Elle se définit par une sensation désagréable en réponse à une atteinte tissulaire, dont elle suit l'évolution. Elle est d'apparition récente, transitoire, mais peut perdurer le temps de l'évolution naturelle de la lésion(2). Généralement, on estime qu'une douleur aiguë dure moins de 30 jours(21), par opposition aux douleurs chroniques(22).

Elle doit être considérée comme un signal d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réactions dont la finalité est d'en diminuer la cause et d'en limiter les conséquences. Elle entraîne une démarche diagnostique indispensable, permettant d'en préciser l'origine somatique ou non. La douleur aiguë doit être considérée comme un signe clinique et un symptôme: elle est utile et protectrice. Son mécanisme générateur est habituellement simple, sauf quand l'évolution est anormalement longue.

- La douleur est considérée comme chronique, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), lorsque la douleur exprimée, quelle que soit sa topographie et son intensité (23):

- * persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée,

- * répond insuffisamment au traitement approprié et bien conduit,

- * entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient.

Le repère temporel n'est donc pas le seul à prendre en compte dans la chronicisation d'une douleur. Une douleur ne devient pas chronique au bout du 31^{ème} jour. Selon l'IASP, on parle d'ailleurs de chronicité quand la douleur est présente quotidiennement pendant plus de 3 à 6 mois.

Elle doit donc être suspectée en cas de manifestations psychosomatiques (anxiété, dépression), ou d'interprétations ou croyances du patient éloignées des interprétations du médecin concernant la douleur, ses causes, son retentissement ou ses traitements. Le comportement réactionnel du patient fournira autant d'indices pour l'évaluation de l'intensité douloureuse vécue par le patient.

Dans ce contexte, la douleur a perdu toute valeur protectrice. Le recours à la notion de "syndrome douloureux" permet d'emblée la nécessité d'une évaluation multifactorielle, prenant en considération les différentes manifestations physiques, psychologiques, comportementales et sociales intervenant dans l'expression douloureuse(19).

b. Selon leurs mécanismes physiologiques

On peut distinguer 3 types de douleurs selon leurs origines :

- Les douleurs dites nociceptives, ou par excès de nociception, qui représentent la plupart des douleurs aiguës(2). Elles résultent d'une stimulation directe des nocicepteurs périphériques et supposent l'intégrité du système nerveux périphérique et central.

Elles peuvent être continues ou intermittentes, et sont caractérisées par une localisation précise et circonscrite(2); en cas d'atteinte viscérale profonde, on peut retrouver des douleurs projetées au niveau cutané, qui peuvent même se substituer à la douleur initiale, tout en gardant un caractère évolutif en fonction de la lésion initiale(24).

Les douleurs nociceptives sont en tout cas généralement transitoires et font suite à une stimulation nociceptive qui peut être thermique, mécanique ou chimique ; elles jouent un rôle

important dans les réflexes nociceptifs, ou réflexes de retrait, et sont donc nécessaires pour la survie(25). Mais lorsqu'une douleur par excès de nociception persiste, des modifications du système de transmission (phénomènes centraux additionnels ou phénomènes de plasticité) peuvent apparaître secondairement et pérenniser la douleur tout en compliquant la symptomatologie(26).

On peut citer ici les douleurs inflammatoires que certains auteurs catégorisent à part de par leur mécanisme particulier. Elles s'expliquent par une hyperalgésie associée au processus de réparation tissulaire à la suite d'une lésion, soit l'inflammation, qui participe à la guérison de la blessure(25).

L'inflammation est donc algésiogène, comme le précisait déjà Celse au II^{ème} siècle. Son origine est périphérique, mais elle peut provenir d'une composante centrale, appelée inflammation neurogénique. Elles restent le plus souvent liées aux douleurs articulaires comme dans la polyarthrite rhumatoïde.

- Les douleurs dites neuropathiques, définie par l'IASP comme "*conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel*". On parle donc là d'une atteinte du système nerveux central ou périphérique, quelle qu'en soit la cause.

Le praticien doit particulièrement rechercher des "descripteurs caractéristiques"(27), tels que des brûlures continues, des décharges électriques, des douleurs provoquées par des stimulations normalement non douloureuses (allodynie), auxquelles s'ajoutent des sensations anormales non douloureuses comme des fourmillements, picotements ou engourdissements (paresthésies, dysesthésies)(27,28). Ces symptômes cohabitent en général avec des déficits de sensibilité (thermique, tact grossier/fin ou proprioceptive) que l'examen clinique peut mettre en évidence.

Pour repérer ce type de douleur, le praticien peut s'appuyer sur le questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions), qui est positif lorsque son score est égal ou supérieur à 4. Cet outil, validé en français, est recommandé en pratique clinique(29).

Les douleurs neuropathiques sont reconnues pour avoir un retentissement important sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie, l'humeur et le sommeil, et il est possible d'évaluer ce retentissement via une échelle de qualité de vie spécifiquement validée pour ces situations(2).

Contrairement aux mécanismes nociceptifs, les lésions neuropathiques qu'elles soient périphériques ou centrales n'ont pas besoin d'être évolutives pour continuer à engendrer des douleurs. Une fois la lésion du système nerveux constituée, elle peut déterminer une douleur prolongée(30).

- Les douleurs dites dysfonctionnelles (ou fonctionnelles) qui semblent liées à une "dysfonction" du système nerveux central, notamment des systèmes de modulation de la douleur, alors qu'aucune lésion ne peut être identifiée, somatique ou nerveuse. Elles regroupent tous ces syndromes qui sont encore partiellement expliqués et dont le diagnostic reste difficile, comme la fibromyalgie.

Il existerait probablement un abaissement du seuil nociceptif en cause dans l'apparition de ces douleurs dysfonctionnelles, notamment par modification du taux des neurotransmetteurs "nociceptifs" au niveau synaptique.

On retrouve aussi la dénomination de douleurs *sine materia*, englobant les affections psychosomatiques et les authentiques psychopathologies.

L'intensité et l'incapacité engendrée par ces douleurs sont toujours disproportionnées par rapport à la nature de la pathologie ou de la blessure. La localisation de la douleur est imprécise, étendue et sans correspondance avec un territoire neuroanatomique. Il peut s'agir d'une douleur dont la localisation change anormalement(31), qui participe à remettre en cause sa véracité aux yeux du praticien.

C'est pourquoi on retrouve chez beaucoup d'auteurs l'appellation de "douleur psychogène" dans cette définition. Mais réduire essentiellement ces syndromes douloureux à leur dimension psychique reste probablement une erreur, car cela évoque indirectement une douleur fabriquée de toute pièce, sans substrat pathologique, même si il n'est pas retrouvé.

Il reste d'ailleurs évident que toute douleur retentit sur le psychisme. La dimension psychologique peut interagir avec le corps en allant même jusqu'à créer des lésions authentiques, comme pour l'ulcère de stress. On sait aussi que dans certains cas, les douleurs peuvent constituer le signe d'appel d'une dépression ou d'un état anxieux. On voit bien alors combien sont complexes les rapports entre le psychisme et l'organisme.

Il faut donc toujours avoir à l'esprit que "si c'est nerveux, ce n'est pas rien", même si nous ne sommes pas en mesure d'en identifier aujourd'hui toutes les signatures biologiques(32).

I.3. Physiologie de la douleur

De la périphérie aux centres nerveux supérieurs, nous allons suivre le trajet du message nociceptif, pour illustrer les mécanismes physiologiques de la douleur. Le parti pris de cette description est de ne pas détailler l'ensemble des mécanismes à l'œuvre, mais de comprendre comment une stimulation nociceptive peut se transformer en expression douloureuse.

Entre la stimulation due à une lésion tissulaire et l'expérience sensorielle de la douleur se succèdent plusieurs étapes conduisant à une série de réactions électrophysiologiques et neurochimiques(21) :

- la transduction sensorielle, qui correspond à l'élaboration de l'influx nerveux (signal chimio-électrique) au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles spécialisées, à partir d'un stimulus mécanique, thermique ou chimique ;
- la transmission de cet influx nerveux, de la périphérie vers la moelle épinière, puis jusqu'au tronc cérébral et au thalamus, pour finir au niveau du cortex cérébral ;
- la modulation de cet influx nerveux, comme un contrôle qui intervient à tous les niveaux de transmission, qu'il soit excitateur ou inhibiteur ;

- la perception, qui correspond à l'aboutissement de l'influx nerveux pour l'intégrer de façon consciente comme perception douloureuse, avec le ressenti émotionnel et affectif associé.

Schématiquement, une stimulation nociceptive va activer des nocicepteurs périphériques qui conduiront l'information nociceptive, par le premier neurone ou neurone primaire, jusqu'aux cornes postérieures de la moelle. Une fois l'information arrivée, il y aura un premier contact synaptique avec le deuxième neurone, ou neurone secondaire. Ce dernier va traverser immédiatement la moelle pour former les faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire, situées en position latérale par rapport à la moelle. Il conduira ensuite l'information jusqu'à différents noyaux du thalamus, où il va établir un contact synaptique avec le troisième neurone, ou neurone tertiaire. Le neurone tertiaire enverra enfin l'information nociceptive des noyaux du thalamus vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques(25).

Une vision purement linéaire n'est pourtant pas suffisante pour expliquer comment une douleur peut apparaître ou même persister sans blessure apparente.

Il faut ainsi retenir que le neurone secondaire va faire des contacts synaptiques en envoyant des projections collatérales dans différentes régions du tronc cérébral, qui jouent un rôle important dans la modulation de la douleur(25).

Il est enfin important de noter qu'à chaque fois qu'il y a un contact synaptique, il y a intégration de l'information, et celle-ci subit des influences inhibitrices et excitatrices. Ce sont d'ailleurs ces régions d'intégration qui sont les cibles de la plupart des médicaments antalgiques(25).

Afin de bien comprendre la neurophysiologie de la douleur, il faut donc s'intéresser aux voies afférentes qui conduisent l'influx nociceptif de la périphérie vers les centres supérieurs, mais il faut aussi porter une attention particulière aux mécanismes endogènes de modulation de la douleur qui se retrouvent à tous les niveaux du système nerveux central(33).

I.3.1. De la périphérie à la moelle épinière

a. De la genèse du message nociceptif ...

Il est généralement admis qu'il n'existe pas de structure spécifique histologiquement individualisée pour capter la douleur. Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses, constituant des arborisations complexes dans les tissus cutanés, musculaires, tendineux, articulaires ainsi que dans les parois des viscères(34). Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres nerveuses, classées en fibres myélinisées et non myélinisées, plus ou moins rapides. L'ensemble de ces terminaisons libres constitue ce qu'on appelle les nocicepteurs.

Un récepteur doit posséder deux caractéristiques essentielles pour être qualifié de nociceptif ou "nocicepteur" : une capacité de réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus et un seuil de réponse plus élevé que les simples thermorécepteurs et mécanorécepteurs(21).

Les mécanismes de la genèse des messages nociceptifs ne sont pas élucidés entièrement. Il est pourtant bien établi que de nombreuses substances chimiques sont impliquées dans

les mécanismes de transduction. Une stimulation douloureuse est capable de provoquer la sécrétion par les cellules des tissus endommagés (cellules sanguines, mastocytes) de produits qui sont des médiateurs périphériques de la douleur, soit en activant directement les nocicepteurs, soit en sensibilisant les nocicepteurs à d'autres stimuli.

Parmi ces substances, on retrouve :

- la substance P, qui semble avoir un rôle primordial dans la nociception. Elle se retrouve en abondance dans les fibres nerveuses périphériques, et intervient dans la transmission des messages nociceptifs vers les neurones spinaux. Elle paraît de plus avoir un rôle important dans l'inflammation neurogène ;
- les ions hydrogène et l'adénosine triphosphate (ATP), issus directement des cellules lésées ; ce sont les premiers à activer les nocicepteurs déjà excités directement par le stimulus causal lui-même ;
- la bradykinine, qui participe à augmenter la perméabilité des capillaires, facilitant l'accès d'autres substances ;
- on peut aussi citer les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines, le facteur de croissance neuronale (NGF), l'histamine et la sérotonine, qui participent à la sensibilisation des nocicepteurs à d'autres substances ;
- on peut enfin citer le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) et la Neurokinine A. Il s'agit de substances libérées par les nocicepteurs eux-mêmes, capables directement ou indirectement d'activer ou de sensibiliser ces derniers.

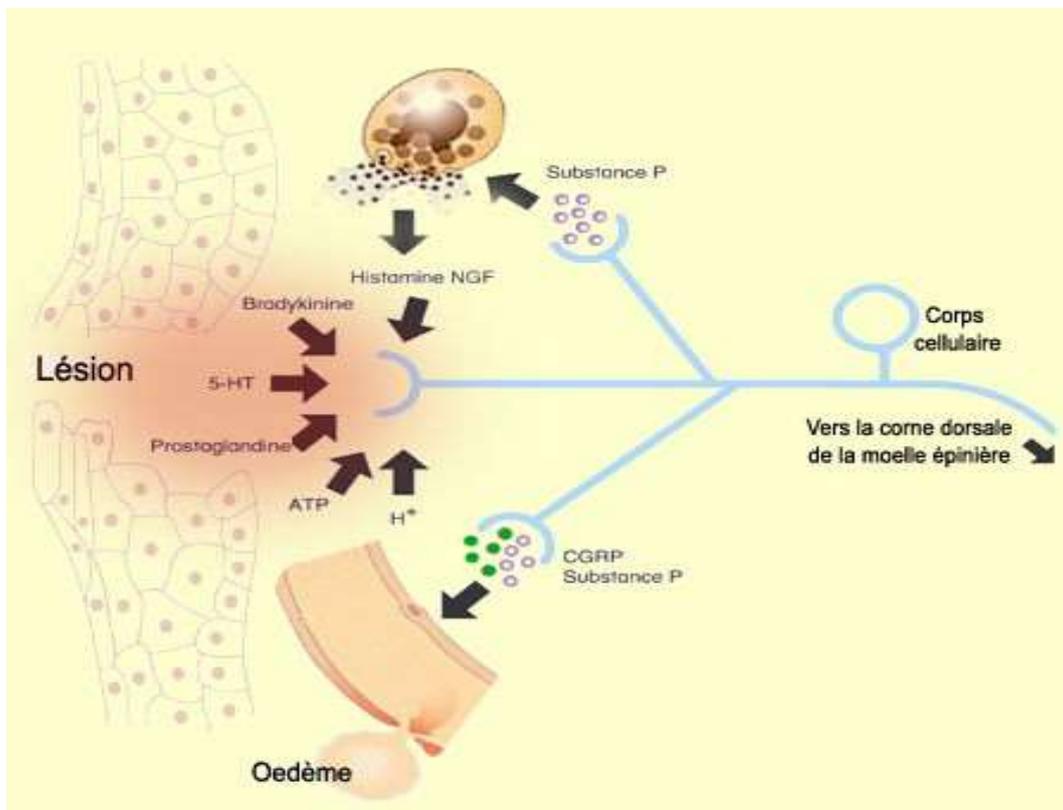


Figure 1 : Substances chimiques impliquées dans la genèse des messages nociceptifs(35).

Finalement, les mécanismes de transduction du signal concernant la transformation d'un stimulus nociceptif en influx chimio-électrique sont directement liés à des interactions entre ces médiateurs périphériques et leurs récepteurs, qui permettent la régulation de cette transduction, et qui sont captés par les terminaisons libres des fibres nerveuses.

Ainsi il apparaît que toute une myriade de substances chimiques très diverses dite "soupe périphérique" interagissant entre elles module l'activité des nocicepteurs, rendant les approches pharmacologiques complexes(34).

b. ... à la transmission du message nociceptif

Ces messages sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres classées selon leur diamètre et l'existence ou non d'une gaine de myéline(19). Ces fibres nerveuses sont en fait des prolongements périphériques du premier neurone, ou neurone primaire, dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal.

On retrouve 3 types de fibres nerveuses afférentes :

- les fibres C qui sont des fibres amyéliniques, de petit calibre, donc lentes (0,5 à 2m/s), et qui répondent préférentiellement à des stimulations nociceptives et conduisent l'information de manière diffuse(21).

Elles représentent près des trois quart des fibres des nerfs périphériques et elles sont à très grande majorité nociceptives. Elles sont responsables de la douleur tardive et diffuse, ou seconde douleur, et on leur confère un rôle très important pour ce qui est de l'intensité de la douleur ressentie. Elles sont de plus associées à des récepteurs polymodaux, c'est-à-dire, qu'elles peuvent répondre indifféremment à des stimulations mécaniques, thermiques, chimiques ou nociceptives.

Néanmoins, ces fibres présentent des phénomènes d'adaptation ou de fatigue lorsque le stimulus est répété régulièrement ou lorsqu'il est maintenu sans interruption. Ces phénomènes, appelé sensibilisation centrale, semblent participer à la chronicisation de la douleur, par le biais d'une restructuration neuronale secondaire à l'activation de facteurs transgéniques par la stimulation douloureuse prolongée.

- Les fibres A δ qui sont des fibres de plus gros calibre et plus rapides (5 à 30m/s) que les fibres C. Elles ont un seuil de recrutement élevé et assurent la transmission rapide et précise de l'information nociceptive(21). La vitesse de conduction amène à penser qu'elles sont responsables de la première douleur ressentie lors d'un stimulus.

La différence de vitesse de conduction entre ces fibres permet en effet de penser qu'il existe une première et une deuxième douleur. A la suite d'une stimulation nociceptive, les fibres A δ transmettent l'influx nerveux rapidement, occasionnant une sensation douloureuse brève, aiguë et précise à la base du réflexe protecteur de retrait, puis les fibres C transportent à leur tour l'information nociceptive qui apporte une sensation plus diffuse(33).

Les fibres A δ se divisent en 2 catégories : celles associées aux mécanoccepteurs qui sont à l'origine d'une sensation douloureuse brève et précise, et celles associées à des récepteurs polymodaux, qui sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise en terme de localisation.

- Les fibres A α et A β sont de grosses fibres myélinisées à conduction rapide (30-120m/s) qui encodent, dans des conditions normales, l'information non nociceptive, comme le toucher(21).

La stimulation de ces fibres ne produit pas de douleur mais elles participent à la modulation de la douleur : leur blocage lors de la stimulation des fibres C et A δ entraîne une douleur plus intense, ce qui semble leur conférer un rôle d'inhibition du message nociceptif.

Elles semblent de plus capables de recruter dans les cornes postérieures des interneurons inhibiteurs qui vont bloquer les informations nociceptives en provenance de la moelle épinière.

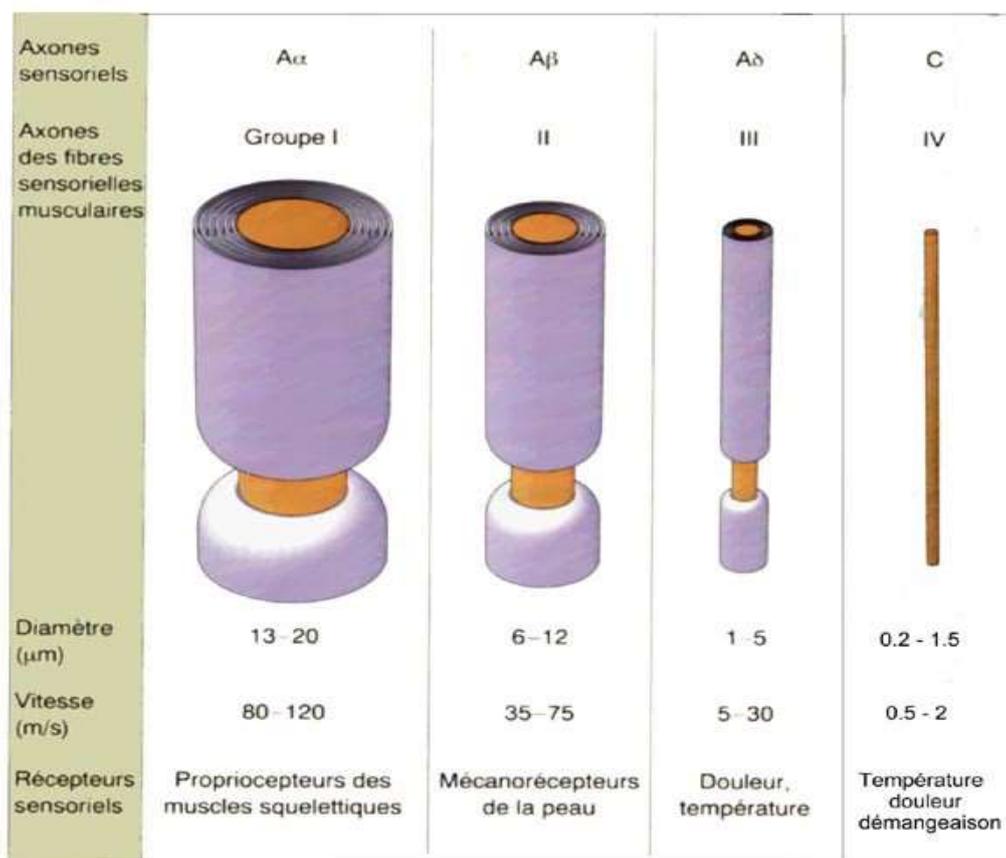


Figure 2 : Les différents types de fibres ascendantes(36).

Toutes les fibres nerveuses périphériques afférentes véhiculant les différents messages, dont l'information nociceptive, vont ensuite se dissocier en fibres motrices en avant, dans les racines spinales antérieures (ou ventrales), et en fibres sensibles en arrière, où elles possèdent un renflement, le ganglion spinal situé sur la racine spinale dorsale, qui contient tous les corps cellulaires du premier neurone des voies sensibles.

Les différents types de fibres sensibles n'ont aucune organisation particulière au sein des nerfs périphériques et des racines dorsales. Au niveau de la jonction radiculo-médullaire, zone d'entrée de la racine dorsale dans la moelle, elles s'organisent en fonction de leur type et de leur destinée médullaire. Ainsi les fibres de gros calibre myélinisées ($A\beta$) destinées à la voie lemniscale homolatérale et transportant des informations tactiles superficielles et proprioceptives conscientes se placent dans la partie dorsomédiane de cette région. Les fibres fines nociceptives ($A\delta$ et C) se placent dans la région antéro-latérale de cette zone d'entrée et sont destinées à la voie spinothalamique(34).

Il est important de noter que les cornes postérieures de la moelle épinière renferment un réseau de convergences synaptiques impliquant des fibres collatérales et des interneurons ayant pour conséquence une diffusion de l'information aux étages métamériques adjacents permettant notamment l'élaboration de réflexes spinaux.

Leur réseau neuronal complexe renferme de plus une multitude de neurotransmetteurs et une importante mosaïque de récepteurs qui vont moduler les afférences nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs(33).

Ces neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux. On peut les séparer en 2 groupes :

- les neuropeptides, essentiellement représentés par la substance P, qui agit au niveau des neurones post synaptique des fibres afférentes primaires de la corne postérieure ; d'autres peptides ont été aussi retrouvés (somatostatine, neuropeptide Y, galamine...)
- les acides aminés, qu'il soit excitateurs (aspartate, glutamate), ou inhibiteurs (GABA, glycine, opioïdes endogènes).

Citons aussi l'oxyde nitrique, des métabolites de l'acide arachidonique, l'adénosine et des monoamines (sérotonine, noradrénaline).

Cette énumération indique la possibilité théorique de nombreuses approches pharmacologiques pour contrôler, au niveau médullaire, la transmission de l'information nociceptive vers le cerveau(21).

L'influx nerveux est ainsi transmis au deuxième neurone, le neurone spinal, aussi appelé neurone de projection nociceptif, qui relaye le message directement vers l'encéphale. On distingue les neurones nociceptifs non spécifiques, qui reçoivent des informations non nociceptives et nociceptives et dont l'activité est parallèle à l'intensité de la stimulation, et les neurones nociceptifs spécifiques, qui reçoivent exclusivement des fibres $A\delta$ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation.

On retrouve de plus au niveau spinal des interneurons, excitateurs et inhibiteurs, qui relaient l'information soit aux neurones de projection, soit à d'autres interneurons ou encore à des neurones moteurs susceptible de provoquer une réponse réflexe spinale.

La transmission de l'influx nerveux ne se résume donc pas uniquement au passage de l'information nociceptive entre le premier neurone afférent et le second neurone de projection dans la moelle.

I.3.2. De la moelle epiniere au cortex cerebral

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques vont projeter leurs informations au neurone thalamique (troisième neurone de la voie nociceptive) par l'intermédiaire de faisceaux nerveux ascendants dans la région antéro-latérale, dont la voie spinothalamique.

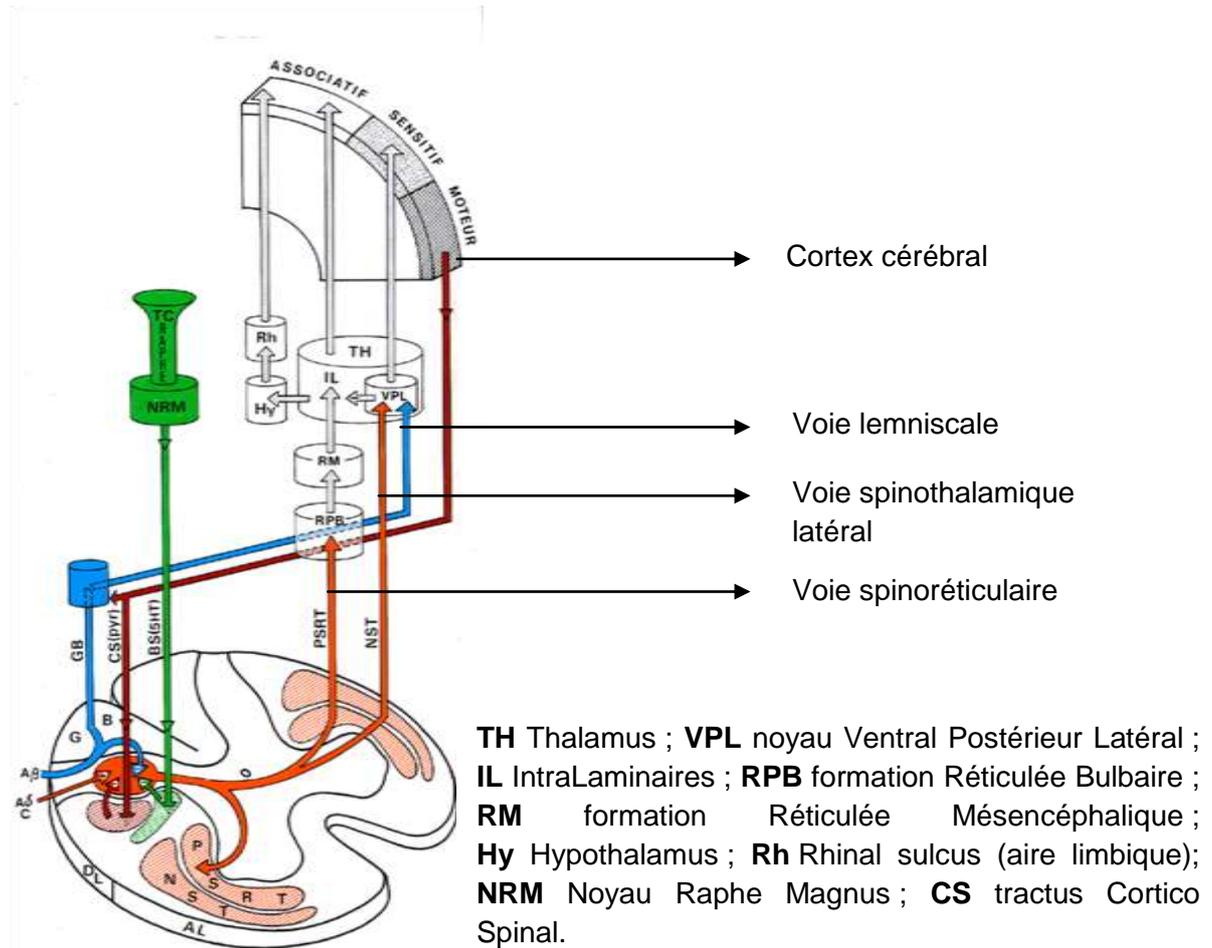


Figure 3 : Les voies nociceptives antéro-latérales(34)

Il est possible de distinguer au sein des afférences nociceptives vers le cortex 2 faisceaux anatomiques empruntant :

- un système latéral, mis en jeu par le faisceau néo-spino-thalamique, ou faisceau spinothalamique latéral, faisant relais dans les noyaux ventro-basal du thalamus et se projetant sur le cortex pariétal. Cette voie va rejoindre au niveau du thalamus la voie lemniscale, principalement responsable de l'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres Aβ.

Il s'agit d'une voie à conduction rapide responsable d'une sensation consciente de la douleur aiguë et douée d'une capacité d'analyse qualitative de la stimulation (nature, durée, topographie). Cette voie est ainsi responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception(34).

- un système médian, activé par le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique, ou faisceau spinoréticulaire (ou spinothalamique médiane), faisant relais dans la formation réticulée du tronc cérébral (bulbaire et mésencéphalique) et dans les noyaux centro-médians du thalamus (ou intralaminaires). Cette voie comporte ensuite de vastes projections sur le cortex frontal, les structures limbiques (insula et cortex cingulé antérieur), l'hypothalamus et le striatum.

Cette voie à conduction lente est responsable après stimulation nociceptive de la douleur sourde mal systématisée, soit non discriminative. Elle met en jeu des comportements d'éveil et de défense et est à l'origine de l'aspect affecto-motivationnel, composante associée à une sensation désagréable et au désir d'échapper à ces souffrances.

Cette division simplifiée permet de comprendre comment, relativement tôt dans le système nerveux central, l'information nociceptive va à la fois rejoindre des centres qui renseignent sur les qualités sensorielles de la douleur (sa localisation, sa durée et son intensité) et d'autres centres qui sont responsables de la composante affective de l'expérience douloureuse, soit l'aspect désagréable de la douleur ou le danger qu'elle représente pour l'organisme.

Bien que les faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire aient une place privilégiée dans le transport du message nociceptif, les données actuelles permettent de décrire 5 autres voies ascendantes nociceptives spinales⁽³⁴⁾ que nous ne détaillerons pas ici: la voie spino-cervico-thalamique, la voie cordonale dorsale post-synaptique, la voie spino-parabrachio-amygdalienne, la voie spino-parabrachio-hypothalamique et la voie spino-hypothalamique.

I.3.3. Du cortex cérébral à la perception nociceptive

Les structures cérébrales dites supraspinales impliquées dans les mécanismes de transmission et de perception de la douleur, sont multiples, complexes et actuellement beaucoup moins connus que l'organisation de la moelle épinière⁽³⁴⁾.

On distingue donc :

- le tronc cérébral, traversé par le faisceau spinoréticulaire qui a la particularité à ce niveau de donner de nombreuses collatérales homolatérales et controlatérales. Il se projette largement et bilatéralement sur la substance réticulée à tous les niveaux du tronc cérébral (bulbe rachidien et mésencéphale), ce qui serait à l'origine de la mise en "éveil" du système nerveux central par le système réticulaire ascendant.

Par ailleurs, à ce niveau s'organisent des réflexes avec les noyaux végétatifs de la réticulée et des nerfs crâniens (III, VII, IX, X) à l'origine de réactions neurovégétatives telles que des modifications de l'activité cardiovasculaire (accélération du pouls, augmentation de la tension artérielle), respiratoire (accélération de la fréquence), mais aussi mydriase ou pilo-érection.

- le thalamus, véritable centre d'intégration de l'information nociceptive qui joue un rôle déterminant dans la modulation de la douleur et dans l'orientation des différentes

composantes de la douleur. Malgré une topographie complexe, on peut distinguer des zones fonctionnelles distinctes.

Les fibres ascendantes spinothalamiques latérales, accompagnant la voie lemniscale à ce niveau, vont faire synapse au niveau des noyaux du complexe ventro-basal thalamique (dont le noyau ventro-latéral postérieur). Ces noyaux bénéficient d'une organisation topographique précise, qui va participer à la capacité de localisation des stimulations nocives pour l'ensemble de l'organisme. Les fibres issues de cette zone vont se projeter directement dans le cortex pariétal somatosensoriel.

Les fibres du faisceau spinoréticulaire quant à elles aboutissent sur les noyaux du complexe centro-médian thalamique (dont les noyaux intralaminaires). Ces noyaux constituent un prolongement supérieur de la substance réticulée. Les fibres de cette région émettent ensuite des signaux dans les structures limbiques et le cortex frontal(34).

Ainsi, dès le thalamus, les différentes voies de la douleur se projettent vers des régions corticales qui se spécialisent. Le neurone tertiaire, autrement dit le neurone "thalamique", conduit les informations nociceptives vers les différentes régions du cortex pariétal, du cortex frontal et certaines structures limbiques. Ce n'est qu'une fois l'information nociceptive arrivée aux structures supérieures que nous pouvons vraiment parler de douleur(33).

- sur le plan cortical, il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur(34). Et même si les mécanismes exacts de la perception douloureuse sont mal connus, les techniques d'imagerie (IRM, TEP scan) permettent de décrire plus précisément les zones impliquées lors d'une stimulation douloureuse.

On distingue ainsi :

* le cortex pariétal, appelé cortex somatosensoriel, ou cortex somesthésique, qui reçoit des afférences directes et indirectes du complexe ventro-basal du thalamus.

On distingue le cortex somatosensoriel primaire (S1) qui permet d'encoder de façon spécifique les informations sensori-discriminatives de la douleur, et le cortex somatosensoriel secondaire (S2) qui semble aussi associer à la dimension affecto-motivationale de la douleur.

* le cortex frontal, qui reçoit la projection des voies nociceptives à partir du complexe centro-médian thalamique.

Cette zone est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. La déconnexion frontale enlève l'aspect de "souffrance" de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation (l'aire S1 restant informée)(34).

* plusieurs aires du système limbique, comme le cortex cingulaire antérieur, l'insula (ou cortex insulaire), le cortex orbito-frontal et l'amygdale, recevant les projections afférentes à partir du complexe centro-médian et de la formation réticulée du thalamus.

Elles jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives. Le système limbique permet notamment de reconnaître un contexte spatial et social à risque, et d'adopter ainsi un comportement adapté à des stimulations potentiellement nociceptives (réponse d'évitement, fuite, anticipation)(34). Des connexions semblent de plus exister avec le cortex somatosensoriel S1 et S2.

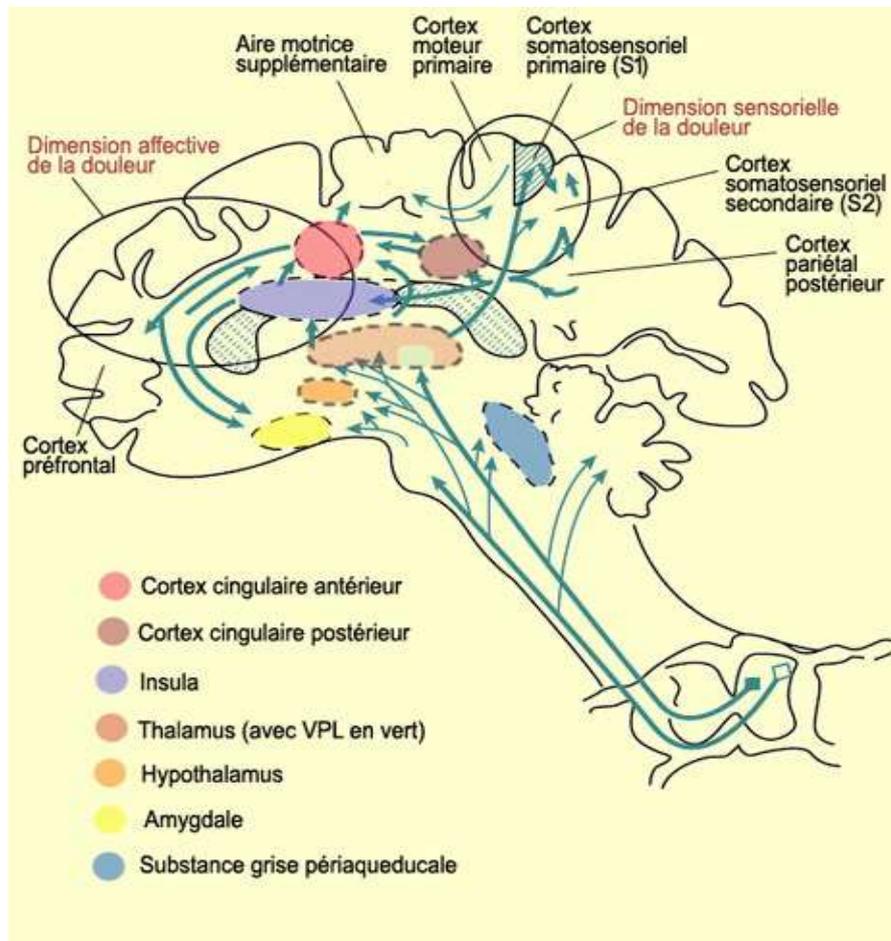


Figure 4 : Les structures supra-spinales impliquées dans la douleur(37).

La multiplicité des faisceaux ascendants et des régions supra-spinales mises en jeu par des stimulations nociceptives suggère indiscutablement que la nociception et la douleur ne peuvent pas être dépendantes d'un système unique et qu'il n'y a pas de centre spécifique de la douleur(19).

Schématiquement, on peut donc résumer que les cortex somatosensoriels primaire et secondaire sont principalement impliqués dans la composante sensori-discriminative de la douleur, tandis que le cortex frontal et certaines aires du système limbique sont plus impliqués dans la composante affecto-motivationnelle de la douleur.

La compréhension grandissante du rôle des centres supérieurs "nociceptifs" permet de réaliser la complexité de l'équilibre entre les composantes sensorielles et affectives de la douleur. Il est maintenant plus facile d'accepter l'importance de l'influence réciproque entre

les émotions et les sensations dans une expérience douloureuse. La composante affective n'est pas uniquement associée à l'intensité de la stimulation, mais elle fait aussi référence à d'autres émotions comme l'anticipation ou la peur.

Et nous verrons que finalement, ce sont les études récentes sur les mécanismes neurophysiologiques de l'effet placebo qui font bien ressortir l'importance des centres supérieurs dans la douleur.

Une bonne compréhension des réseaux neuronaux des centres supérieurs permet en tout cas de mieux saisir la nature de certaines douleurs chroniques à forte composante affective et la façon dont notre intervention devra tenir compte de cet aspect dans le traitement de la douleur.

I.3.4. Les mécanismes de modulation de la douleur

Plusieurs études confirment que l'information nociceptive est modulée à tous les niveaux du système nerveux central. Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive, ou inhibitrice et produire une analgésie(30).

Ainsi, il est possible que le dérèglement de ces mécanismes endogènes de modulation de la douleur soit la source de certaines douleurs chroniques. Les douleurs persistantes n'ont donc pas uniquement comme origine une augmentation des afférences nociceptives, elles peuvent aussi résulter d'une baisse de l'inhibition ou d'une augmentation de l'excitation centrale.

On distingue plusieurs types de mécanismes de modulation : les mécanismes spinaux qui produisent des effets localisés, les mécanismes des centres supérieurs qui, selon les conditions, seront de nature diffuse ou locale et des contrôles inhibiteurs descendants qui produisent des effets diffus.

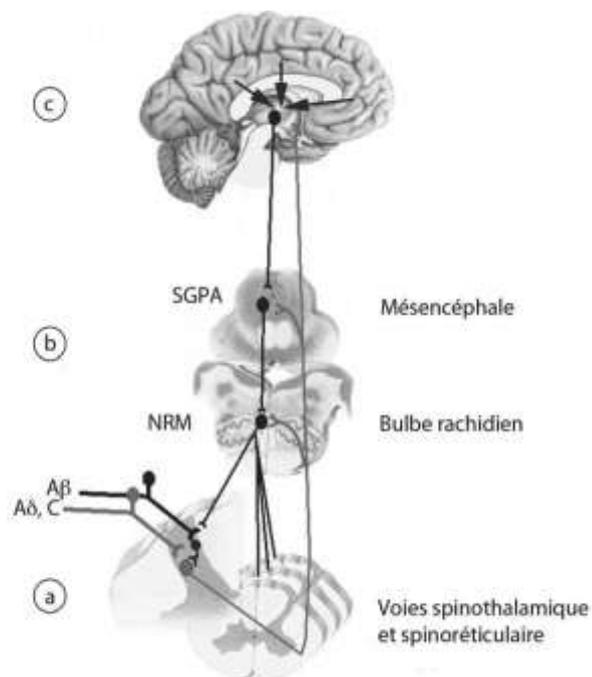


Figure 5 : Mécanismes endogènes de modulation de la douleur.

- a) Mécanismes spinaux
- b) Contrôles inhibiteurs descendants
- c) Mécanismes des centres supérieurs

SGPA : Substance Grise Périaqueducale ;
NRM : Noyau Raphé Magnus

(33)

a. Les mécanismes spinaux

La corne postérieure de la moelle épinière est un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif. Hormis de nombreux contrôles neurochimiques complexes et mal connus, il est bien établi que la stimulation sélective des fibres afférentes de gros calibre, les fibres A β , responsables des sensations tactiles légères, recrute des interneurons inhibiteurs au niveau des cornes postérieures de la moelle.

Selon cette théorie dite du "gate control", avancé par Melzack et Wall(38), la stimulation sélective des grosses fibres afférentes non nociceptives A β soulage la douleur en réduisant la transmission de l'information nociceptive directement à son entrée dans la moelle, en bloquant les petites fibres nociceptives A δ et C au niveau des cornes postérieures de la moelle.

Il existe probablement plusieurs substances responsables de ces phénomènes d'inhibition mais on sait déjà que ces interneurons secrètent des endorphines, qui diminuent la sécrétion de substances excitatrices(26). Et en 1977, 2 neurophysiologistes, Jessel et Iverten, ont élaboré une autre théorie selon laquelle les influx véhiculés par les fibres A δ et C libèrent de la substance P au niveau synaptique et que l'enképhaline, opioïde endogène, bloque la libération de celle-ci.

Ces versions chimiques de la théorie du "gate control" sont complémentaires, mais non associées obligatoirement dans le déclenchement d'une analgésie.

L'existence de ces mécanismes de contrôles segmentaires a conduit à deux applications cliniques(34):

- la neurostimulation transcutanée des nerfs périphériques ou épidurale des cordons postérieurs médullaires, qui en recrutant les grosses fibres A β des mécanorécepteurs tempère l'activité des nocicepteurs.
- l'injection intrathécale de morphine utilisée dans les douleurs cancéreuses rebelles, qui mime en quelque sorte la libération d'enképhalines, puissant inhibiteur de la transmission du message nociceptif.

b. Les mécanismes des centres supérieurs

Des contrôles inhibiteurs sont issus du tronc cérébral et s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs. On parle de système descendant cérébro-médullaire.

La stimulation électrique de la substance grise péri-aqueducule (SGPA) semble entraîner une libération d'endorphines qui activeraient elles-mêmes le noyau raphe magnus (NRM), pour provoquer l'activation des contrôles inhibiteurs descendants. Ils vont alors cheminer par la voie descendante bulbo-spinale pour finir par inhiber, par des mécanismes adrénergiques, sérotoninergiques ou opioïdurgiques, les neurones de la corne postérieure impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et donc l'augmentation de leur concentration au niveau de la corne postérieure de la moelle est considérée comme le mécanisme prioritaire à l'origine de l'activité analgésique des traitements antidépresseurs tricycliques(34). A ce titre, ces molécules participent au contrôle descendant de la douleur.

c. Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

C'est à la fin des années 1970 que le concept du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) est proposé par Le Bars(39). Ce modèle expose comment une stimulation localisée peut arriver à produire une hypoalgésie généralisée des afférences nociceptives(33).

Selon cette théorie, la stimulation nociceptive active le pool de neurones nociceptifs correspondant au segment spinal qu'ils innervent tout en inhibant les autres neurones nociceptifs de la moelle desservant le reste du corps(21).

Ainsi, en réduisant l'activité des neurones nociceptifs dits non spécifiques pour cette stimulation, le CIDN peut atténuer le bruit de fond et faire ressortir l'activité des neurones spécifiques sollicités par la stimulation nociceptive. Selon cette hypothèse, la douleur n'est pas uniquement déclenchée par des processus excitateurs, mais par la perception d'un contraste entre les activités de neurones excitateurs et inhibiteurs. Ce modèle explique bien l'inhibition généralisée de la douleur produite par des stimulations intenses.

Plusieurs neurotransmetteurs participent à la modulation exercée par ce système inhibiteur, dont les transmetteurs biogéniques aminés et les opiacés (endorphines). Les transmetteurs biogéniques aminés, dont la sérotonine et l'adrénaline, se trouvent dans le tronc cérébral, entre autres dans le NRM et la SGPA. Leur action médullaire est rendue possible grâce à des récepteurs adrénergiques concentrés dans les lames supérieures de la moelle. À l'évidence, la sérotonine, issue des neurones sérotoninergiques, agit directement sur les neurones de la corne dorsale pour les inhiber.

Un tel mécanisme peut expliquer pourquoi "une douleur peut en masquer une autre" à deux réserves près, qu'elle soit plus intense et qu'elle concerne un territoire métamérique différent(34). Ce phénomène est exploité par des techniques types "contre-irritation" tel l'acupuncture.

D'autres structures supraspinales et d'autres voies pourraient aussi intervenir dans la modulation de la douleur par d'autres mécanismes :

- * l'hypothalamus par une boucle de rétroaction négative via la voie spino-hypothalamo-spinale ;

- * le thalamus via des collatérales des projections thalamo-corticales et cortico-thalamiques avec en retour une activité inhibitrice ;

- * le cortex cingulaire antérieur par une boucle de rétroaction négative via des projections sur la SGPA ;

- * le cortex frontal par un rôle inhibiteur direct du tractus cortico-spinal et des voies cortico-thalamiques.

I.4. Les différentes dimensions de l'expérience douloureuse

A la lumière de ces découvertes sur les centres supérieurs, il est possible de séparer le concept de douleur en plusieurs composantes, pour essayer de le comprendre dans son ensemble. La transdisciplinarité de la douleur permet de dégager 4 dimensions majeures de l'expérience douloureuse :

- la composante sensori-discriminative qui correspond aux mécanismes physiologiques permettant l'analyse qualitative et quantitative de la douleur en terme d'intensité, de localisation, d'évolution et de durée du message douloureux(2) ;
- la composante affecto-motivationale qui concerne le caractère désagréable, pénible, voire insupportable, de la perception douloureuse et les retentissements émotionnels tels que l'anxiété, l'agressivité ou la dépression(2). Cette dimension basée sur l'affect a une place très importante quant au vécu du malade face à sa douleur ;
- la composante cognitivo-évaluative qui regroupe l'interprétation de la douleur et les stratégies mentales permettant de moduler la perception du stimulus et les réactions du sujet (expériences antérieures, analyse de la situation, réaction de l'entourage, éducation, milieu social)(2). Cette composante qui permet d'évaluer les afférences douloureuses à la lumière des expériences passées semble exercer un contrôle sur les deux composantes précédentes ;
- la composante comportementale qui correspond à l'ensemble des manifestations observables de la douleur, qu'elles soient inconscientes (réactions neuroendocriniennes, neurovégétatives, attitudes, mimiques, ...) ou conscientes par la verbalisation.

Au travers de ces composantes, la conception de la douleur paraît donc être un percept global et unifié, c'est-à-dire le produit final d'un processus de traitement d'une information complexe et probablement non accessible en partie à la conscience.

En effet, la douleur partage de nombreuses caractéristiques avec les autres modalités sensorielles et ne s'en distingue en tout cas pas par son essence émotionnelle. Alors au même titre que la vue ou l'ouïe sont une perception de l'environnement qui nous entoure, la douleur est capable d'induire des états émotionnels réactionnels à cet environnement, comme la peur. Et partant du principe que les différentes émotions participent aux différentes fonctions de survie, il paraît évident que la conscience n'est pas une condition nécessaire aux déclenchements de réactions motrices ou autonomiques face à la douleur.

Il est probable alors que des connections existent entre le système de la douleur et celui de la peur, localisé au niveau de l'amygdale. Une étude en 2000 suggèrent d'ailleurs que le noyau central de l'amygdale interviendrait de 2 façons pour moduler l'influx nociceptif (40): en contrôlant les neurones nociceptifs spinaux par des projections descendantes, et en contrôlant l'activité du cortex somatosensoriel primaire via des projections ascendantes.

Par ailleurs, la découverte d'une voie rapide qui peut transmettre l'information du thalamus directement vers l'amygdale suggère que le système de la peur peut opérer sans aspect cognitif, raisonnement et prise de conscience(41). Ce système de la peur agirait donc avant l'intervention des processus corticaux dans le but de favoriser des apprentissages rapides entre des stimuli potentiellement nociceptifs.

Pour certains auteurs, l'activation du système de la peur serait même la première réponse la plus adaptative à une lésion traumatique, dans le sens où, pour permettre des réactions défensives adéquates, la peur déclencherait une analgésie temporaire qui disparaîtrait en même temps que la source du danger.

Ainsi, l'activation des voies de la nociception anime une émotion de l'homéostasie(42), qui vise à restaurer l'équilibre fonctionnel. Elle se répercute sur divers étages cérébraux qui participent ainsi aux multiples résonances de la douleur, dans un circuit qualifié parfois de "matrice de la douleur"(43). Comme toute émotion, celle-ci combine des effets végétatifs et des réflexes moteurs, le tout doublé d'une évaluation de la situation et d'une motivation spécifique. Dans le cas de la douleur, vouloir "faire cesser ces signaux nociceptifs par tous moyens"(44). Comme les émotions, elle s'attache au contexte physiologique, cognitif, psychologique et social, qui les a vus naître. Et avec l'expérience du sujet, la douleur va acquérir une dimension abstraite, symbolique et multiple, qui comprend la souffrance dite psychologique, sans lien nécessaire avec la nociception.

Car si la douleur est capable d'induire des états émotionnels comme la peur, elle peut aussi être la cause d'anxiété, voir même de dépression, ce qui paraît d'ailleurs être un facteur important dans la chronicisation de la douleur. Et ces états émotionnels "psychopathologiques" peuvent à leur tour moduler la perception de la douleur, et ainsi provoquer des états d'hyperalgésie.

Une hypothèse présente la douleur dans ces situations comme une réponse à une situation dans laquelle le sujet vit de manière prolongée une absence de cohérence entre ses attentes et les retours obtenus. Cette discordance pourrait initier et calibrer les circuits de la matrice de la douleur, bien vite combinée à d'autres perceptions(44).

Il a ainsi été montré que des événements émotionnels peuvent influencer le traitement de l'information nociceptive d'une façon inconsciente, en cherchant à corriger cette discordance. Lorsqu'on crée à l'insu d'une personne une association entre une douleur et un contexte émotionnel, tout se passe comme si cette association est stockée (implicitement ou inconsciemment) de manière à pouvoir influencer ultérieurement la perception douloureuse(41). La douleur paraît susceptible de réagir à des mécanismes de conditionnement inconscient.

Il est aussi notable de voir que la stimulation de certaines structures nerveuses des centres supérieurs peut reproduire des expériences passées de douleur, notamment au niveau du système limbique, avec une importante composante émotive. Le plus intéressant est que ces sensations ne sont reproduites que chez les sujets ayant déjà vécu ce type de douleur, une constatation qui plaide en faveur d'un système de mémorisation de la douleur

Comme le souligne Melzack, « *il est essentiel de réaliser que la stimulation des récepteurs ne marque pas le commencement du processus douloureux. Cette stimulation produit des signaux neuronaux qui entrent dans un système nerveux actif qui est déjà lui-même le substrat d'expériences passées, culturelles, émotionnelles ...* »(45).

Ainsi, l'analyse de ces composantes va avoir des implications significatives dans la compréhension des processus douloureux :

- la perception de la douleur peut être modulée par l'état du système nerveux à un moment précis. Ainsi, des études ont montré que le système nerveux central peut se laisser leurrer lorsqu'il doit faire face simultanément à des activités sur plusieurs modalités sensorielles(41).
- de même, la perception de la douleur peut être modulée par des phénomènes attentionnels, comme toute perception sensorielle. Ainsi, une tâche cognitive distractive peut inhiber les voies sensitives nociceptives corticales impliquées dans la reconnaissance sensori-discriminative d'un stimulus nociceptif(46).
- la perception de la douleur peut être modulée par les apprentissages antérieurs. Ainsi, des études développementales suggèrent qu'un vécu précoce douloureux peut modifier les expériences ultérieures avec la douleur(47).
- la perception de la douleur peut être modulée par les pensées et les attentes du patient. Elles s'avèrent alors capables d'influencer les variables physiologiques qui accompagnent le phénomène douloureux.

Ces mécanismes cognitifs ont notamment beaucoup été étudiés dans l'effet analgésique placebo. Ainsi, les attentes créées par une prise antérieure d'antalgique jugé efficace par l'expérience passée peuvent agir soit en inhibant le signal nociceptif ascendant au niveau médullaire, par des mécanismes opioïdes, soit par des mécanismes descendants de type sérotoninergiques ou adrénergiques.

- la perception de la douleur peut être modulée par des mécanismes de conditionnement inconscient. Ainsi, les expériences de conditionnement associatif et de conditionnement évaluatif suggèrent que les caractéristiques affectives et sensorielles de la douleur peuvent être encodées dans le système nerveux central, de façon associative, non consciente et indélébile.

On peut donc en résumé dire que le caractère potentiellement nocif du stimulus met l'organisme en état d'alerte. Cet état émotionnel immédiat est dès lors le produit d'une synthèse de différentes informations psychophysiologiques (la sensation nociceptive, les sensations provenant de l'activation autonome, les réponses motrices), ainsi que d'une première analyse du contexte(48). Dans un second temps, les pensées et émotions deviennent plus élaborées et concernent les implications à long terme associées à la douleur(41). L'expérience douloureuse paraît en effet accessible à un ensemble de mécanisme psychologique, comme l'attente et le conditionnement, qui semble pouvoir moduler à distance la perception.

Tout ceci fait du système de la douleur un système dynamique, avec des modifications neuronales et une plasticité cérébrale qui lui confère une adaptabilité temporelle dans sa perception de la douleur.

Il faut en tout cas considérer la douleur sous tous ces aspects pour bien la comprendre. C'est finalement l'appréhension de l'homme douloureux dans sa globalité par le clinicien qui va lui permettre d'apporter la meilleure réponse thérapeutique adaptée à chaque situation. Et finalement l'obliger à ne plus se retrancher systématiquement derrière l'objet thérapeutique qu'est le médicament, symbole idéalisé par les croyances dans la relation entre le patient et le médecin, et accentué par le contexte médical moderne.

II. Du placebo à l'effet placebo

II.1. Le placebo

II.1.1. Origine du terme et définition du placebo

Le mot placebo provient du verbe latin « *placere* » (plaire), à la première personne du futur (je plairai).

Ce terme apparaît pour la première fois au XIII^{ème} siècle dans la liturgie de l'Église romaine catholique, aux vêpres des morts : c'est le premier mot du psaume 114 « *Placebo Domino in regione vivorum* », soit « *Je plairais au Seigneur sur la terre des vivants* »(49). Ces vêpres étaient censés être suivies avec régularité par les familles des défunts, et ce pendant un certain laps de temps. De plus en plus, on eut recours à des pleureurs professionnels qui se faisaient payer pour "chanter placebo" et réciter les vêpres à la place des familles indisponibles. Ces pleureurs étaient déconsidérés de la société car on trouvait honteux de se substituer ainsi en devenant des "diseurs de placebo".

C'est à ce moment-là que le mot placebo a commencé à prendre une connotation péjorative dans le vocabulaire, et généralisé à « *quelqu'un d'opportuniste, qui se fait passer pour la personne véritable* ».

La période allant du Moyen-âge à la Renaissance verra donc l'utilisation du terme placebo pour désigner toute action flatteuse, opportuniste ou flagorneuse. Molière l'utilisera beaucoup dans ses ouvrages pour désigner les fourbes et les courtisans. On se rapproche alors symboliquement de sa définition actuelle mais cette utilisation lexicale perdurera plusieurs siècles, avant son intégration dans le registre médical.

Le terme placebo apparaît pour la première fois dans son acception médicale actuelle, en Angleterre, dans la seconde édition du *Motherby's New Medical Dictionary*(1785), où il est défini comme « *une méthode banale ou remède* »(50). Et c'est au XIX^{ème} siècle que le terme entre dans le vocabulaire médical. En 1803, dans le *New Medical Dictionary*, J. Fox, en donne la définition suivante: « *Placebo, je plirai ; un épithète donné à tout remède prescrit plus pour faire plaisir au patient que pour lui être utile* »(51). En 1811, le *Hooper's Medical Dictionary* reprend la définition du placebo « *comme un qualificatif donné à toute médication prescrite plus pour plaire au malade que pour lui être utile.* »(52).

En France, toutes les grandes œuvres de synthèse des connaissances médicales et les ouvrages lexicographiques du XIX^{ème} siècle vont ignorer le terme. On ne retrouve aucune définition lexicale du placebo dans son acception actuelle avant 1958, date de la parution de la 17^{ème} édition du *Dictionnaire des termes techniques de médecine* de M. Garnier et V. Delamare(49).

Selon la définition classique et commune actuelle, un placebo est un "faux médicament", une substance inerte dénuée d'effet pharmacologique actif, et qui est indiscernable de l'extérieur du vrai médicament (*verum*), dont il est censé usurper l'identité. A priori, le placebo ne peut pas en soi provoquer d'effet, vu qu'il est dépourvu de substance active. Il est délivré dans un contexte de relation thérapeutique particulière, qui peut contrôler ou susciter des effets psychologiques chez le patient et entraîner une réponse placebo.

Donc si effet il y a, il peut seulement être imputé à l'imagination du patient, par l'action de donner, c'est à dire le fait d'être prescrit ou administré. Cette réponse à une substance ou traitement inactif est ce qu'on appelle l'effet placebo.

De même, le placebo possède ses propres effets indésirables, qu'on appelle effet nocebo (nocebo vient du verbe « *nocere* », qui en latin signifie nuire).

On distingue aujourd'hui deux types d'utilisation du placebo :

- le placebo-outil, que l'on utilise comme produit comparateur dans les essais cliniques, le but étant de mettre en évidence une différence d'effet pharmacologique entre le groupe placebo et le groupe traité par le médicament à évaluer. Cette comparaison implique bien sûr des essais cliniques en double aveugle, pour ne pas influencer les deux groupes. La notion d'effet placebo est alors déjà sous-tendue à cette technique, partant du principe que le simple fait de savoir à l'avance le traitement que l'on va recevoir peut avoir des répercussions sur les résultats.

- le placebo-médicament, prescrit avec une intention thérapeutique. Dans le Vidal, le placebo est défini comme un « *médicament sans activité spécifique actuellement démontré, ou dont l'activité reste à établir, bien que son utilisation corresponde à des habitudes de prescription ou d'automédication* ».

Cette définition apporte un supplément d'information. Ainsi, le médicament placebo peut être soit prescrit intentionnellement comme une substance inerte pour produire un effet placebo, soit prescrit comme un médicament actif pour ses propriétés présumées alors qu'il n'a pourtant pas démontré "d'activité spécifique" pour le trouble considéré.

Cette notion "d'activité spécifique" conduit donc à distinguer le placebo pur et impur :

- le placebo pur : on désigne ici un produit qui ressemble à celui qu'il substitue, mais qui est dénué de toute substance active (par exemple des comprimés d'amidon). On définit finalement ici l'inertie pharmacologique du placebo, qui s'oppose au *verum*. Ce type de placebo correspond plus spécifiquement au placebo-outil. En effet, il est éthiquement litigieux de prescrire sciemment un médicament dénué de principe actif.

- le placebo impur : il s'agit d'un médicament actif qui est cependant inefficace dans le cadre de la pathologie contre laquelle il est prescrit, ou tout du moins, dont l'efficacité n'a pas été scientifiquement démontrée. Un exemple est la vitamine C, qui était autrefois prescrite pour vaincre le scorbut ; elle est souvent prescrite actuellement dans des états de fatigue passagère, sans preuve d'efficacité spécifique prouvée par un essai clinique. Mais sa prescription est à ce jour chose commune et émane pour la plupart du temps du patient lui-même.

On peut aussi citer l'homéopathie et les veinotoniques que l'on peut classer dans les placebos impurs, puisqu'ils contiennent une substance active mais dont les différentes études

n'ont pour l'instant jamais pu mettre en évidence une efficacité véritable, à imputer à une substance active, pour le trouble qu'ils sont censés traiter. Mais finalement, on peut étendre la définition de placebo impur à l'ensemble des traitements qui sont prescrits en dehors de leur indication d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

A ce jour, la définition la plus souvent citée est celle du psychiatre Arthur K. Shapiro, un des chercheurs qui a beaucoup contribué à définir les notions de placebo. En 1968, il propose la définition suivante :

« Un placebo est n'importe quel traitement (ou la composante de n'importe quel traitement) utilisé en toute connaissance de cause pour son effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique, mais aussi pour un effet thérapeutique présumé pour un patient, un symptôme ou une maladie, mais qui est sans action spécifique pour le trouble traité. »(53).

Shapiro fait bien évidemment référence à la notion de spécificité qui permet de définir ce qu'est un traitement placebo ou pas. Ce qui est important pour lui, c'est que le placebo n'ait pas d'activité spécifique pour le trouble considéré, qu'il soit totalement dépourvu de principe actif ou qu'il en contienne un(54).

Ce concept de placebo peut être élargi à toute procédure thérapeutique qu'elle qu'en soit la nature (médicamenteuse, chirurgicale, physique, psychologique...) dénuée d'action spécifique sur la pathologie pour laquelle elle serait prescrite(55).

Alors même si le placebo est aujourd'hui de façon commune tombé dans le domaine médical, il n'a pas toujours eu la même place au cours du temps.

II.1.2. Naissance du placebo

II.1.2.1. Des 1ères utilisations du placebo dans l'histoire ...

L'administration dans un but thérapeutique d'une substance amorphe d'efficacité, nulle ou douteuse, semble coexister avec la pratique médicale depuis des millénaires(56). En matière de médicament, la médecine a utilisé et prescrit presque exclusivement des placebos depuis la naissance des civilisations.

Les premières traces de remèdes dépourvus de tout principe actif remontent à l'Égypte Antique, au travers du papyrus d'Ebers datant de 1500 ans av. JC. Il s'agit d'un des plus vieux traités de médecine retrouvés et représente la plus volumineuse compilation de connaissances médicales de cette époque connues à ce jour. Il décrit de nombreuses maladies, dans plusieurs branches de la médecine, et dresse une liste de plus de 700 prescriptions correspondantes, tirées pour la plupart du règne végétal, minéral ou animal(57).

Ainsi, des excréments de crocodile, du liquide spermatique de grenouille et autres substances répugnantes sont utilisées sous forme de préparations locales (emplâtres, pommades, onguents), de préparations à absorber ou de fumigations. Toutes ces substances aux fragrances puissantes sont revêtues d'attributs plus ou moins mystiques, exacerbées par l'utilisation d'invocations suggestives.

L'importante mythologie égyptienne, avec notamment la croyance générale en la magie, peut avoir contribué à un puissant effet placebo, ce qui, avec la perception de la réussite du traitement, peut avoir exacerbé son efficacité, en particulier par le choix des remèdes ou des ingrédients qui le constituent.

Apparemment, les traitements de cette époque sont choisis parce qu'ils dérivent d'une substance, d'une plante ou d'un animal qui présente des caractéristiques correspondant aux symptômes du patient. C'est ce qu'on appelle le principe du *simila similibus* (traitement par les semblables), qu'on retrouve tout au long de l'histoire de la médecine jusqu'à la pratique moderne de l'homéopathie. Ainsi, l'œuf d'autruche est utilisé pour le traitement de la fracture du crâne, et une amulette représentant un hérisson peut être prescrite contre la chute des cheveux.

Les traitements ne sont donc pas choisis sans raison. Avec la médecine hippocratique, ils dépendent directement et logiquement de la conception de la maladie en vigueur, c'est-à-dire de la doctrine humorale qui considère la maladie comme un déséquilibre entre les quatre humeurs(7). Cette doctrine va perdurer jusqu'au début du XIXème siècle, et comme les remèdes utilisés alors au sein de cette conception de la maladie visent à restaurer l'équilibre perdu, ils n'agissent pas sur un organe particulier mais sur l'organisme dans sa globalité(54). L'idée que l'effet thérapeutique des drogues végétales et animales est dû à un "principe actif"(58) agissant préférentiellement sur telle ou telle partie spécifique de l'organisme ne verra le jour qu'au milieu du XIXème siècle.

L'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques jusqu'à cette période est alors simple : la guérison apporte la preuve de l'efficacité du traitement prescrit(54). L'idée que l'on peut comparer les traitements par des tests expérimentaux pour prouver leur efficacité n'apparaît jamais dans ces conceptions.

L'histoire va ainsi nous montrer plusieurs exemples où la médecine va continuer d'utiliser certains traitements en l'absence de validité thérapeutique. Une des premières utilisations documentées sur ce qui ressemblera plus tard à un placebo date de 1796.

Un médecin américain, le Dr Elisha Perkins, met au point les "tracteurs de Perkins", baguettes métalliques brevetées car prétendument faites d'un alliage original doté d'un pouvoir de guérison(59). Elles sont censées traiter les maladies inflammatoires et douloureuses et pour cela, il suffit de promener lentement la pointe des baguettes sur la partie affectée, en suivant la direction présumée des principaux nerfs, pendant vingt à trente minutes, deux à trois fois par jour. Les tests qu'il peut réaliser alors sur 14 personnes sont plutôt prometteurs, ce qui lui fera prétendre qu'il peut grâce aux baguettes « *retirer le fluide électrique nocif qui est à la racine de la souffrance* ».

Mais en 1799, alors que le fils de Perkins présente ces baguettes à Londres, le médecin épidémiologiste anglais John Haygarth répète les expériences de Perkins sur des malades

avec des imitations en bois : il obtient des résultats identiques (quatre des cinq malades déclarent aller beaucoup mieux). Haygarth dévoile alors la supercherie et décrit ce qu'on considèrera comme un effet placebo dans un ouvrage en 1801 qu'il intitule « *De la curieuse influence de l'imagination sur les fonctions du corps humain* » où il écrit sur ses expériences :

« J'ai parfois observé que l'administration de nouveaux remèdes, même si leur composition était connue, recommandés de façon très élogieuse au public, donnent de bien meilleurs résultats que ceux que l'on obtient dans des expériences ultérieures »(60).

Dans cette expérience, Perkins utilise ses baguettes métalliques comme un placebo de traitement, avec toute une procédure, pour soulager les troubles douloureux de ces patients. Pour autant, ce n'est qu'en suggérant aux malades des pouvoirs miraculeux à ces baguettes qu'il y arrive ; et c'est ce que démontre très bien Haygarth, et beaucoup d'autres derrière lui, en reproduisant ces expériences dans le même contexte mais avec des imitations. Et nous verrons que c'est ce pouvoir de l'esprit qui amènera les chercheurs à revoir leur conception d'évaluation d'efficacité des thérapeutiques. Haygarth va d'ailleurs écrire :

« 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... »(60).

On retrouve un autre bel exemple d'utilisation d'une substance inerte dans le milieu du XIXème siècle. Sir Joseph-Francis Olliffe, médecin de la cour de Napoléon III, prescrit avec efficacité un élixir contre l'impuissance et la frigidité composé d' : « *Aqua fontis (60 g) - Illa repetita (40 g) - Idem stillata (10 g) - Hydrogeni protoxyde (0,30 g) - Nil aliud (1,25 g) : 5 gouttes avant chaque repas.* »(61). Malgré de brillants résultats, il est disgracié quand un latiniste évente la supercherie ; sous les noms savants de la composition se cachent toujours le même ingrédient :

- *Aqua fontis* (eau de fontaine)
- *Illa repetita* (la même répétée)
- *Idem stillata* (la même distillée)
- *Hydrogeni protoxyde* (H_2O : formule chimique de l'eau)
- *Nil aliud* (rien autre chose)

Cet exemple est très parlant de ce que représente un des facteurs influençant de l'effet placebo. On comprend ici que les dénominations en latin sur la composition de cet élixir favorisaient l'efficacité de ce traitement, en lui donnant un caractère mystique.

L'histoire des thérapeutiques nous montre bien que face à la maladie, l'homme a toujours eu recours à un objet "tiers", support de la thérapeutique, entre le malade et le guérisseur. En prescrivant un médicament, le médecin se prescrit lui-même ; il fait valoir par cet intermédiaire un certain savoir, un certain pouvoir. Ainsi, par définition, toute substance est qualifiée de remède dès lors qu'on lui attribue empiriquement un pouvoir thérapeutique. Pendant des siècles, seule l'observation des malades qui guérissent après la prise d'une thérapeutique permet de démontrer son efficacité(54).

Alors même si le terme placebo est arrivé tardivement dans le domaine médical, la littérature nous montre bien que la pratique, elle, est ancienne. Pendant plusieurs siècles, le malade a ainsi pu être soigné par des glandes de putois, des vers de terre, de la viande pourrie, des sabots d'âne, et nombre de médecins ont prescrit de la mie de pain ou d'autres substances inertes comme faux médicament.

Cela ne pose guère de problème car nul ne se soucie de prouver l'efficacité d'un remède. On prescrit telle drogue pour soigner tel mal par tradition, ou en vertu de théories. « *La thérapeutique ancienne est, soit doctrinale, soit empirique* » selon Anne Fagot-Largeault(62).

Il semble que le premier médicament à avoir fait la preuve de son efficacité, dans un essai clinique comparatif, soit la vitamine C, alors testée dans le scorbut, par James Lind en 1747. Il prouve, au cours d'un voyage en mer, que l'on peut à la fois prévenir et guérir le scorbut en introduisant oranges et citrons dans l'alimentation des marins au long cours(63).

En France, le médecin Armand Trousseau est le premier à avoir administré des substances inertes à des patients hospitalisés, pour évaluer les traitements homéopathiques dans son service de l'Hôtel Dieu à Paris en les comparant à des pilules d'amidon ou de mie de pain(64). On semble ici se rapprocher de l'utilisation du placebo comme outil comparatif ; il constate que certains patients sont améliorés par cette préparation inerte. Il écrit d'ailleurs en 1834:

« De cette première partie de nos expériences, il est permis de conclure que les substances les plus inertes, telles que l'amidon, administrées homéopathiquement, donc en agissant sur l'imagination des malades, produisent des effets tout aussi énergétiques que les médicaments homéopathiques les plus puissants »(64).

Avec cette expérience, Trousseau va réussir 2 choses : remettre en cause la valeur scientifique de l'homéopathie, et montrer qu'une substance inerte, dénué de tout principe actif, peut tout à fait avoir autant d'efficacité qu'un traitement, soi-disant composé de principe actif.

Ainsi va naître à partir de cette période l'idée selon laquelle on peut guérir pour de "mauvaises raisons" et que la simple observation de guérison ne suffit plus à affirmer le pouvoir efficace de tel ou tel médicament. L'efficacité thérapeutique d'un remède peut ainsi se diviser entre un "effet spécifique", propre à la thérapeutique, et un "effet non-spécifique". Il va alors devenir nécessaire d'évaluer cet effet spécifique pour reconnaître un remède comme efficace, et de contrôler ces effets non spécifiques perturbant le résultat thérapeutique.

L'étude de la pharmacopée auparavant limitée aux descriptions des caractéristiques externes des remèdes et à quelques informations sur leur emploi thérapeutique, va ainsi devenir la pharmacologie, discipline scientifique étudiant le médicament(58) ; les observations seules ne menant qu'à la découverte de coïncidence, elles ne peuvent plus suffire à établir des liens de causalité entre deux événements.

C'est donc bien avec l'idée d'expérimentation que commence l'examen critique des médicaments. Le fait de comprendre les mécanismes d'action des "principes actifs" extraits

des végétaux ou des animaux à travers l'expérimentation animale, va permettre l'entrée de la pharmacologie dans le monde du quantitatif, de la mesure et de l'objectivité(54).

La révolution engendrée par cette approche scientifique des remèdes devient, surtout grâce à Claude Bernard et la théorisation de la méthode expérimentale(65), la clé de voûte de la thérapeutique rationnelle : la démarcation scientifique entre les médicaments efficaces et inefficaces est apportée par la compréhension et la preuve de leur mécanisme d'action au sein du laboratoire(54). L'activité pharmacologique d'un traitement devient alors nécessaire pour valider son efficacité thérapeutique.

Mais un problème va vite se poser : l'étude des médicaments et de leur mécanisme d'action dans un laboratoire expérimental n'est pas l'étude de leur efficacité en pratique clinique. Il s'agit de ne pas confondre l'activité pharmacologique et l'efficacité pharmacologique(66). Tout médicament ayant une activité pharmacologique démontrée expérimentalement n'a pas forcément une efficacité pharmacologique clinique, c'est-à-dire au niveau de l'homme malade dans sa globalité, dans son milieu et dans ses relations à autrui(54).

Il existe probablement d'autres composantes à l'œuvre que le scientifique ne peut pas faire rentrer dans un modèle expérimentale standard.

En tout cas, l'ère de l'utilisation du placebo comme médicament, substance amorphe d'efficacité, nulle ou douteuse, mais pouvant provoquer des effets positifs observables, semble bien révolu avec l'avènement de la pharmacologie, pour laisser place à l'utilisation de médicaments pharmacologiquement actif et pourvu d'un effet spécifique démontré pour un trouble déterminé.

II.1.2.2. ... aux prémices de l'effet placebo

Ce qu'on appellera plus tard l'effet placebo semble déjà exister dans l'antiquité grecque, puisqu'il y a 2500 ans, le sophiste Gorgias, professeur à Athènes du jeune étudiant Hippocrate, se plaisait à dire que :

« par la parole j'ai plus de réussite dans les soins aux malades que mon frère médecin. »(67).

En gardant les paradigmes de la médecine hippocratique, la relation entre le médecin et son malade va longtemps rester centrale, et pour beaucoup même primordial dans l'efficacité thérapeutique d'un remède.

En 1580, Montaigne dans ses *Essais* met bien en évidence le poids de la confiance dans la relation médecin/malade et de l'imagination qui en découle :

« Pourquoi pratiquent les médecins ayant d'avance la créance de leur patient avec tant de fausses promesses de guérison, si ce n'est afin que l'effet de l'imagination supplée l'imposture de leur décoction ? »(68).

Il montre ici que principe actif ou non, le médicament n'agit probablement pas seul : il faut une part de confiance, en le thérapeute ou en le médiateur thérapeutique qu'est le médicament. Il rapporte d'ailleurs dans son ouvrage des utilisations de simulacres de remèdes dont il a pu être témoin :

« Un marchand à Toulouse, malade et sujet à la pierre, qui avait souvent besoin de clystères, et se le faisait diversement ordonner par les médecins selon l'occurrence de son mal... Le voilà couché renversé et toutes les approches faites, sauf qu'il ne s'y faisait aucune injection. L'apothicaire retiré après cette cérémonie, le patient accommodé comme s'il avait véritablement pris le clystère, il en sentait pareil effet à ceux qui le prennent, pseudo-traitement que le patient payait comme s'il l'eût reçu. »(68).

C'est en 1621 que le théologien et érudit anglais Robert Burton définit concrètement le premier la notion d'effet thérapeutique non spécifique à un remède en constatant l'action positive de la confiance du malade en la personne qui le soigne, par action sur son imagination. Il dit d'ailleurs à propos d'Hippocrate dans son ouvrage *The anatomy of melancholy*, qu'il n'était pas chanceux dans ses remèdes *« pour n'importe quelle compétence extraordinaire qu'il avait, mais parce que les gens du commun avaient une conception la plus forte de sa valeur »*(69).

Le terme "imagination" est donc le premier terme employé pour désigner ce qu'on entend aujourd'hui par l'effet placebo. C'est aussi le terme que l'on retrouve dans les conclusions de Haygarth sur les expériences de Perkins :

« Si l'on veut reproduire ces expériences, il faut le faire avec solennité. Pendant l'opération, on doit rappeler les cures merveilleuses que ce traitement passe pour avoir produites ; sans ses aides indispensables les autres essais risquent ne pas être aussi heureux que ceux que nous avons rapportés ci-dessus. L'effet global dépend indubitablement de l'impression qui peut être faite sur l'imagination du patient. »(60).

Alors même si de tout temps les médecins ont émis des doutes sur le pouvoir de certains remèdes prescrits par des "charlatans", la prise de conscience du rôle dans la thérapeutique de l'imagination du malade va imposer à la médecine de réfléchir différemment dans l'évaluation de l'efficacité spécifique d'un traitement. Le lien de causalité entre guérison et efficacité d'un remède ne paraît plus être une valeur scientifique de référence, car d'autres mécanismes semblent être à l'œuvre.

Il devient donc évident, par la pratique et l'expérience, qu'une thérapeutique peut être efficace par deux voies différentes et parfaitement séparées: d'un côté l'effet lié aux propriétés de la thérapeutique, l'effet "spécifique", et de l'autre les effets liés à l'acte thérapeutique et à son contexte, les effets "non-spécifiques", c'est-à-dire les effets non liés aux propriétés physico-chimiques de la thérapeutique. Une réponse thérapeutique peut donc être composée de "plusieurs causes mélangées", qui peuvent expliquer chacune à elle seule l'effet positif observé et surtout influencer l'efficacité spécifique de la thérapeutique.

Pierre Jean Georges Cabanis, médecin physiologiste de la fin du XVIIIème siècle, originaire du Limousin, énonce déjà très clairement dans son livre « *Du degré de certitude de la Médecine* » en 1798 le changement de paradigme qui va s'opérer dans l'évaluation thérapeutique :

« L'effet d'un remède peut être déterminé par une foule de causes qui se dérobent au médecin. Le travail sourd, mais constant, de cette force médicatrice qui tend toujours à rétablir l'ordre dans les êtres animés ; la marche même de la maladie, dont on peut s'être fait des idées fausses ; les changements survenus dans la situation physique ou morale du malade, ou dans les circonstances extérieures qui peuvent agir sur lui : tout cela sans doute est bien capable d'en imposer fréquemment à l'esprit le plus sévère, de faire attribuer à ses combinaisons, des succès qui leur sont absolument étrangers. C'est évidemment une source intarissable d'erreurs, et pour l'artiste, et pour l'art lui-même. La guérison suit l'application du remède ; donc le remède a produit la guérison. Voilà, l'on ne peut le nier, un très mauvais raisonnement : c'est pourtant d'après cette infidèle autorité, qu'on a rédigé toutes les matières médicales, et réduit en système, la manière d'employer les différents remèdes. »(70).

La médecine expérimentale se donne alors pour objectif de se dégager des conceptions rationalistes ou empiriques qui existent depuis l'Antiquité, pour lesquelles la connaissance des maladies et des remèdes répond à des systèmes doctrinaux où l'évaluation des thérapeutiques est pragmatique. Pour que la médecine devienne scientifique, la révolution expérimentale initiée par Claude Bernard doit unir l'induction et la déduction, pour s'intéresser aux mécanismes d'action des médicaments, et ainsi cibler leur activité, pour prouver leur efficacité.

Et on parle ici d'efficacité réelle, c'est à dire de responsabilité causale dans la survenue de la guérison. Ainsi, prouver que l'effet d'une thérapeutique observé chez les malades est lié aux seules propriétés de cette thérapeutique (effet spécifique) revient à prouver qu'il n'y a pas d'autres explications à cet effet (effets non spécifiques).

Il ne suffit donc plus qu'une thérapeutique montre son activité pharmacologique, il faut désormais qu'elle démontre son efficacité dans un essai clinique contrôlé. En d'autres termes, la différence de résultats entre deux groupes ne doit s'expliquer que par les effets spécifiques de la thérapeutique évaluée. Tous les biais et facteurs de confusion doivent être alors contrôlés, dont le pouvoir de l'imagination et de la suggestion.

En effet, vers la fin du XIXème siècle, suite aux travaux d'Hippolyte Bernheim, une nouvelle notion viendra renforcer l'idée de l'importance de la relation médecin/malade et du pouvoir de l'esprit dans l'efficacité thérapeutique : il s'agit de la "suggestion". A la suite de ces recherches consacrées à l'hypnotisme et à la suggestion, Bernheim conclura qu'il existe indéniablement une complicité à leur insu entre l'expérimentateur et son sujet qui va utiliser des indices que l'expérimentateur pourra lui renvoyer de façon inconsciente(71). Et cette complicité paraît, par un état de suggestibilité, influencer la réponse thérapeutique.

Ainsi, pour pouvoir faire abstraction de l'imagination du patient et de la suggestion du thérapeute dans l'évaluation d'un traitement, il faut que ni les observateurs ni les patients ne devinent la nature du traitement alloué : c'est ce qu'on appelle la procédure double insu, ou

double aveugle, et pour qu'elle soit réalisable, il faut un objet semblable en tout point à la thérapeutique évaluée mais ne contenant pas le principe considéré comme efficace.

C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un placebo expérimental est devenue nécessaire.

Alors même si l'idée de comparer deux groupes de malades, l'un recevant le traitement, l'autre ne le recevant pas, pour juger objectivement de ses effets, paraît établi, c'est bien avec la remise en question logique du lien de causalité entre les événements que sera conçue une nouvelle méthode visant à cerner l'efficacité des thérapeutiques chez l'homme.

On arrive alors progressivement dans l'ère de l'efficacité thérapeutique par la preuve et c'est ici qu'entrent en jeu la nécessité d'utiliser un placebo pour permettre la procédure double-insu. L'apparition des essais cliniques contrôlés en double insu reste donc la référence historique dans les conceptions actuelles de placebo.

II.1.3. Le développement des essais cliniques en double insu où l'avènement du placebo

Curieusement, ce n'est pas dans un objectif thérapeutique que l'on rencontre dans l'histoire la première mention de l'utilisation d'une substance inerte pour contrôler une réaction sur le comportement humain. En effet, ce que l'on pourrait appeler actuellement un test contre placebo a été réalisé par certains tribunaux ecclésiastiques qui utilisaient une fausse eau bénite pour différencier les vrais des faux possédés du démon(56).

Ce n'est qu'à la fin du siècle des Lumières que s'est formalisée la première utilisation de ce qu'on appellera un placebo dans l'évaluation d'une thérapeutique.

En 1779, le médecin allemand Franz Anton Mesmer publie son « *Mémoire sur la découverte du magnétisme animal* ». Sa théorie vise à expliquer toutes les maladies par la dysharmonie d'un fluide à l'intérieur du corps, que le magnétiseur serait capable de restaurer grâce au magnétisme animal. Mesmer fait alors accourir le tout Paris pour soigner par sa nouvelle méthode.

En 1784, Louis XVI crée une commission d'experts chargée d'évaluer les affirmations à propos du mesmérisme animal : Benjamin Franklin et Antoine Lavoisier, membres de cette commission, emploient, à l'insu des patients, un "placebo d'arbre magnétisé" et parviennent à démystifier la force psychique du mesmérisme, en obtenant des réactions similaires à la présentation de chaque arbre, même non magnétisé, simplement par suggestion. Les conclusions du rapport de cette commission ont ainsi statué :

« Ayant enfin démontré par des expériences décisives que l'imagination sans magnétisme produit des convulsions et que le magnétisme sans imagination ne produit rien, ils ont conclu d'une voix unanime, sur la question de l'existence et de l'utilité du magnétisme, que rien ne prouve l'existence du fluide magnétique animal »(72).

Pour beaucoup d'auteurs, la commission de Louis XVI est probablement à l'origine du premier essai clinique contrôlé contre placebo.

Pourtant, ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle qu'on retrouve dans la littérature médicale l'utilisation d'une substance inerte pour les études pharmacologiques, la première pouvant être attribuée à Rivers en 1908 dans une étude sur l'effet de l'alcool et d'autres substances sur la fatigue(73). Plusieurs autres études sporadiques durant les années suivantes ont aussi fait cas d'utilisation de substances inertes, sans pour autant qu'elles soient nommées expressément placebo.

Mais à l'époque, ces expérimentations ressemblent plutôt soit à des séries d'observations réalisées en ouvert, sans groupe témoin ou avec un groupe non traité, soit à des prises de position de leaders d'opinion concernant les approches thérapeutiques, voir quelques essais cliniques en simple aveugle.

En pleine révolution pharmacologique, les principales études de cette période sont nécessaires pour vérifier l'absence d'innocuité de la molécule testée plus que la véracité de l'efficacité pharmacologique. Elles concernent en effet principalement des maladies mortelles, notamment infectieuses, où le pouvoir suggestif et autres facteurs non spécifiques du traitement testé est moindre, comme pour les antibiotiques. L'efficacité thérapeutique paraît alors objectivement plus facilement démontrable.

Il faut attendre 1937 et les travaux de l'américain Harry Gold pour la généralisation de la procédure double-insu contre placebo et pour que la communauté médicale admette définitivement cette méthode comme absolument nécessaire au contrôle des effets "suggestifs", ou "effets non spécifiques" liés à la thérapeutique.

Dans une de ses études, Gold se penche sur les xanthines dans la douleur d'angine de poitrine(74). Les premiers essais cliniques alors réalisés montrent une efficacité proche de 80%, leur conférant ainsi une haute valeur d'efficacité thérapeutique. Pour contrôler ces résultats et vérifier qu'il ne résulte pas d'un pouvoir de l'esprit, Gold compare une xanthine versus placebo en utilisant la méthode double aveugle, et montre que son efficacité en simple aveugle, où seuls les médecins savaient quel patient reçoit le placebo ou le traitement testé, disparaît en double insu, probablement par un pouvoir suggestif de l'examineur.

Ainsi Gold montre bien que si le double insu n'est pas réalisable, l'effet «spécifique» ne peut être formellement prouvé. Non pas qu'il n'existe pas, mais l'étude n'est pas protégée contre les biais, notamment de suggestion, et elle ne peut donc pas le déterminer. Le niveau de preuve de l'étude est donc considéré comme moins élevé(54). A partir de ce moment, il ne s'agit donc plus de repérer les quelques rares "fausses" thérapeutiques, mais de prouver l'efficacité clinique de tout traitement, et en particulier celle des médicaments.

Le placebo expérimental, ou placebo-outil, entre donc en scène. La reconnaissance et l'utilisation du placebo dans le domaine médical est donc nécessaire avant tout pour permettre la réalisation de la procédure double insu qui permet de contrôler les biais et les facteurs de confusion liés à l'évaluation d'un médicament(75).

Et c'est juste après la *Cornell Conference on Therapy* en 1946 que le placebo va être employé de façon systématique dans la méthodologie de l'essai clinique contrôlé garantissant la faisabilité de la procédure double insu(76). Le placebo, "traitement identique à tout point de vue à celui qu'on évalue excepté le principe actif", utilisé de manière

systématique dans les essais cliniques contrôlés pour permettre de contrôler les biais d'évaluation et de suggestion, devient alors le moyen d'étudier scientifiquement les effets psychologiques liés à l'administration d'un remède qu'il soit " actif " ou non.

Comme l'écrit Kaptchuk, la procédure double insu est donc née pour deux raisons : « *Au départ, le développement des traitements « en aveugle » et des test contre placebo était lié à des efforts, non pour démontrer l'efficacité des traitements jugés orthodoxes, mais pour séparer la bonne et la mauvaise science, pour dénoncer le charlatanisme* », puis il a fallu prendre en compte le « *pouvoir de l'imagination* » dans l'évaluation des thérapeutiques « *pour prouver la validité des approches thérapeutiques tenues pour douteuses par certains experts*», avec la mise en place de la procédure double insu(77).

L'utilisation du placebo n'est donc pas uniquement nécessaire pour contrôler ce qu'on appellera l'effet placebo. Car ce n'est qu'en constatant que l'administration d'un placebo, (produit inerte d'un point de vue pharmacologique), peut paradoxalement soulager ou modifier les symptômes, que les chercheurs de l'époque vont attribuer un effet au placebo qu'ils nomment dès lors "effet placebo". Mais au début, l'effet placebo ne désigne rien d'autres que l'effet constaté après l'administration d'un placebo.

Dans la réflexion sur les concepts et définitions des placebos et de l'effet placebo, il convient donc de se rappeler la référence historique que constitue l'apparition des essais cliniques contrôlés en double insu contre placebo dans les années 1950(54).

Et même si l'effet placebo désigne au départ l'effet d'un placebo, sa conception va fortement évoluée dans la deuxième moitié du XXème siècle.

II.2. L'effet placebo

II.2.1. Naissance du terme et définition de l'effet placebo

Depuis sa définition dans les ouvrages médicaux, il faut donc attendre près d'un siècle et demi pour voir le placebo apparaître dans les publications scientifiques de haut niveau. Nous l'avons vu, cette longue latence ne signifie nullement qu'il n'y avait pas d'utilisation plus ou moins consciente ou volontaire des propriétés du placebo, mais seulement que cet usage de médecine quotidienne n'accédait pas au discours médical officiel.

En revanche, le terme "effet placebo" n'apparaît pas dans ces dictionnaires médicaux. C'est bien le terme "imagination" qui est le premier employé pour désigner ce qu'on entend aujourd'hui par l'effet placebo, et c'est finalement grâce à l'introduction du placebo dans les essais cliniques contrôlés que le terme va apparaître.

On retrouve donc la première définition officielle dans la *Cornell Conference on Therapy* de 1946, et il y est uniquement question des effets du placebo et non de l'effet placebo en général(76). Selon cette définition, il désigne un effet thérapeutique non spécifique produit

par la prescription et l'administration d'une substance inerte. Il s'agit à priori d'un effet subjectif, mais pourtant réel, produit sur une personne par un soi-disant traitement.

C'est donc à partir de l'utilisation du placebo dans les essais cliniques contrôlés que l'effet placebo est initialement défini comme « *le changement d'état clinique produit par l'administration d'un placebo* »(54).

C'est en fait le physiologiste Stewart Wolf en 1950 qui est le premier à parler d'effet placebo, en opérant un glissement avec la suggestion verbale qu'il a constaté dans ces études, sans pour autant utiliser lui-même de placebo comme outil comparatif(78). Dans une de ces études sur les effets de la suggestion et du conditionnement sur l'action des molécules chimiques chez l'homme, il conclue que :

« Les «effets placebo» qui modifient l'action pharmacologique des médicaments ou confèrent de la puissance aux agents inertes ne sont pas imaginaires, mais peuvent être associés à des changements mesurables au niveau des organes terminaux. Ces effets sont parfois plus puissants que l'action pharmacologique habituellement attribuée à l'agent.»(78).

Le terme "effet placebo" commence ainsi à être employé dans la littérature médicale dans deux sens distincts: l'un pour remplacer les termes de suggestion verbale, l'autre pour parler des effets du placebo proprement dit.

L'année 1955 marquera un tournant historique dans l'évaluation de l'effet placebo.

Le médecin Henry K. Beecher publie un article dans le très sérieux *Journal of the American Medical Association* sur l'effet placebo, intitulé « *The Powerfull Placebo* », d'après des faits qu'il a pu constater au cours de la Seconde Guerre mondiale sur le front d'Italie(79).

Durant celle-ci, cet anesthésiste injecte aux blessés de guerre une solution saline à la place de morphine dont le stock est épuisé, en leur suggérant que cela va les soulager rapidement. Devant un "effet placebo antalgique" constaté, il établit à son retour en Angleterre un protocole expérimental en double aveugle contre placebo, afin de mettre en évidence ces modifications des symptômes produit après la prise d'un placebo. Il étudie notamment la douleur post opératoire par des essais morphine versus sérum physiologique, mais aussi des troubles variés comme l'angine de poitrine, le mal des transports, le rhume, la nausée ou la toux. Une méta-analyse regroupant 15 essais portant sur 1 082 patients aboutit à un effet placebo moyen évalué à 35 % en moyenne, avec des extrêmes allant de 15 à 53% selon les pathologies traitées et les traitements administrés.

Beecher est donc le premier à distinguer l'effet du placebo de l'effet placebo en général, en l'associant comme Wolf à la notion de suggestion verbale. Il le définit finalement comme un effet global au-delà de l'effet du placebo proprement dit.

Il décompose ainsi l'effet d'un médicament en deux parties distinctes qui s'additionnent :

« The total « drug » effect is equal to its « active effect » plus its placebo effect »(79).

Ici Beecher parle bien de l'effet placebo dans le cas d'une substance pharmacologiquement active (et non de l'effet des placebos)(54). Et nous verrons que la définition de l'effet placebo va ainsi continuer de se dissocier de celle du placebo en étudiant séparément les différents

facteurs pouvant contribuer à un soulagement ou à une guérison indépendamment du médicament.

Car le terme "effet placebo" n'est finalement qu'un syntagme, c'est-à-dire l'accolement de deux mots : "effet" et "placebo", pour signifier de manière implicite que l'effet placebo est le corollaire du placebo et donc que le placebo a un effet. Il existe pourtant bien une différence sémantique entre effet placebo et effet du placebo.

Beaucoup de chercheurs ont donc tenté de préciser ces conceptions d'effet placebo. Pour reprendre la définition de Shapiro :

« L'effet placebo est l'effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique produit par un placebo »(53).

Nous l'avons vu dans sa définition du placebo ; ce qui compte pour Shapiro, c'est cette absence de spécificité pour un trouble déterminé qui définit le mieux pour lui le concept de placebo. Dès lors qu'un effet se produit, il ne peut pas être attribué spécifiquement au placebo, car il n'est pas censé y avoir scientifiquement de lien de causalité entre activité pharmacologique et effet.

Ainsi, l'effet observé après l'administration d'un placebo, qu'il soit psychologique ou symbolique, devient l'effet placebo, parce qu'il est censé s'expliquer par des facteurs non spécifiques et entendus comme communs à toutes thérapeutiques.

Par extension, l'effet placebo est donc celui qui explique tout ce que la pharmacologie n'explique pas, et dès lors n'explique plus rien. Cette notion est retrouvée dans la définition de Pierre Pichot qui sera reprise par le psychiatre français Jean Jacques Aulas :

« On appelle actuellement effet Placebo les modifications objectives ou subjectives de l'état d'un sujet auquel a été administré, en milieu médical, un corps sans action pharmacodynamique propre, appelé Placebo. Par extension l'effet placebo est, lors de l'administration d'une drogue active, la différence entre la modification constatée et celle imputable à l'action pharmacodynamique de la drogue »(80).

C'est aussi la notion que l'on retrouve sur les bancs de la faculté de médecine, où l'effet placebo est défini comme « un écart positif entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. ».

Howard Brody, professeur d'éthique et de médecine générale, propose quant à lui dans sa thèse de philosophie de 1977 intitulée « *Placebos and the philosophy of medicine. Clinical, conceptual and ethical issues* » une approche complémentaire(81). Tout en confirmant cette nécessité de spécificité, il ajoute à la définition d'effet placebo la notion de croyance, valable à l'ensemble des thérapeutiques. Il écrit d'ailleurs que :

« L'effet placebo est la modification de l'état du malade attribuable à la valeur symbolique de l'intervention thérapeutique... »(81).

Ces différentes définitions montrent qu'il est difficile de définir l'effet placebo de manière simple et consensuelle. Elles se rejoignent en tout cas sur un point, c'est que finalement, l'effet placebo est inhérent à toute thérapeutique. Chaque acte thérapeutique, qu'il soit actif

ou non, va induire un effet propre à la thérapeutique ET un effet placebo, qu'il soit recherché ou non.

Il faut donc bien faire attention à ne pas confondre ces deux notions, car si un placebo ne peut pas être efficace sans contribution de l'effet placebo, un médicament actif peut tout à fait être efficace par son activité propre spécifique et par un effet placebo non spécifique associé.

En tout cas, grâce à cet article, Beecher a ouvert la voie de la recherche sur l'effet placebo, qui étant donné sa "puissance", ne peut plus être négligé en médecine. La volonté de donner un titre de noblesse à l'effet placebo, en l'objectivant et en le mesurant à travers le "gold standard" qu'est l'essai clinique contrôlé, a permis à la médecine scientifique de se soucier aussi des composantes psychologiques à l'œuvre dans la thérapeutique (comme la relation médecin-malade et les composantes psychologiques et symboliques de la thérapeutique) étant donné que seule une mesure objective peut l'intéresser(54).

II.2.2. Un effet très vite controversé

Les études de Beecher servent encore aujourd'hui de référence en termes de méthodologie expérimentale et de résultats. Cependant, dès le début des années 1960, certains chercheurs ont pensé que la mesure de l'effet thérapeutique constaté dans le groupe témoin sous placebo ne représente pas l'effet placebo proprement dit.

En effet, l'essai clinique contrôlé en double insu contre placebo a pour seul but d'évaluer l'effet des thérapeutiques, en le comparant à celui d'une substance inerte. Cette comparaison ne sert donc qu'à contrôler l'effet placebo, répondant ainsi aux exigences de l'essai clinique contrôlé, et non pas à le mesurer.

Car n'oublions pas que dès sa mise en évidence dans les essais cliniques et avant même son appellation propre, l'effet placebo est considéré par la médecine expérimentale comme un facteur de confusion, un biais méthodologique. Chaque expérimentateur a donc peur que son étude ait un critère de validité moindre par un effet placebo trop important.

C'est bien comme outil comparatif que le placebo expérimental est apparu dans la procédure double insu, pour permettre de distinguer les facteurs non spécifiques d'une thérapeutique, dont l'effet placebo, et non pour quantifier son propre effet.

Tous les travaux ne s'accordent donc pas à reconnaître l'importance de l'effet placebo. En 1997, Kienle et Kiene effectuent une première critique de cette publication princeps dont il souligne les biais importants(82). Les chercheurs danois Gotzsche et Hrobjartsson seront ensuite à l'origine des principales invectives contre l'effet placebo(83).

En 2001, ils réalisent une méta-analyse de 114 essais cliniques contrôlés comportant au moins un groupe recevant un placebo et un groupe "non traité", dans des indications variées, et concluent que la différence observée entre les deux groupes est la plupart du temps non statistiquement significative. Ils remettent ainsi en question l'existence de l'effet placebo et

publient un article dans le *New England Journal of medicine* dont le titre est en soi polémique : « *Is the placebo powerless ?* ».

Pour tous ces chercheurs, l'effet placebo mesuré par Beecher dans le groupe placebo a probablement été surestimé par de nombreux facteurs, qu'il faut savoir distinguer de l'effet placebo. Ainsi, l'amélioration constatée dans un groupe témoin sous placebo est en fait la résultante de plusieurs facteurs, qui n'ont pas été pris en compte dans la mesure de l'effet placebo par Beecher :

- l'évolution spontanée de la maladie qui peut ainsi être confondue avec l'effet du traitement et conduire à se méprendre sur l'origine de la guérison observée. L'observation de la survenue de la guérison après l'administration d'un traitement ne peut pas être attribuée avec certitude au traitement car elle serait peut-être aussi survenue spontanément.

- le phénomène statistique de régression à la moyenne qui joue un rôle lorsque les paramètres mesurés ne donnent pas de valeurs constantes. C'est par exemple le cas des mesures de la tension artérielle. La sélection des participants à une étude se fait souvent sur la base de valeurs extrêmes, c'est-à-dire nettement augmentées ou diminuées au départ, par rapport à la population étudiée. Les mesures répétées effectuées au cours de l'étude ont donc toutes les chances de donner des valeurs proches de la moyenne du groupe.

Ces 2 paramètres se retrouvent clairement en pratique courante : les patients ont tendance à consulter dans des moments où leurs symptômes sont les plus gênants. L'évolution la plus probable est alors le retour à des valeurs de bases moyennes, de façon naturelle.

- l'effet Hawthorne, qui explique que 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. L'effet Hawthorne a fait l'objet d'une étude spécifique ayant inclus deux groupes de patients à la veille d'une opération du genou: les patients qui ont été informés qu'ils allaient être inclus dans un essai scientifique sur leur état de santé après l'intervention se sentaient d'une manière générale plus vite mieux et présentaient nettement moins de douleurs postopératoires que les patients à qui l'on n'avait rien dit(84).

- toutes les interventions thérapeutiques parallèles (comme le changement de mode de vie, les traitements concomitants, ...).

- tous les facteurs connus et inconnus qui peuvent influencer le jugement d'efficacité.

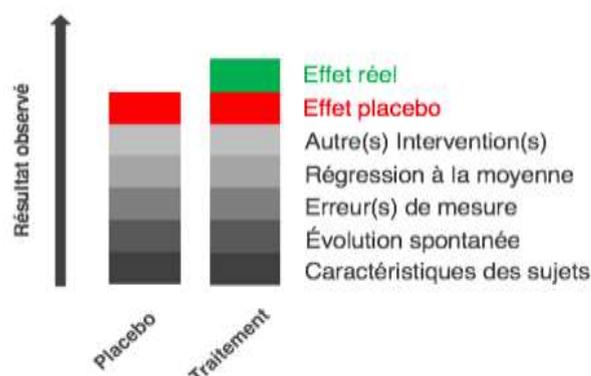


Figure 6 : Les différents facteurs d'une amélioration sous traitement(85).

Il paraît donc inexact d'attribuer uniquement à l'effet placebo l'amélioration constatée dans le groupe témoin recevant un placebo. L'amélioration sous placebo est composée de l'ensemble de ces facteurs, surajouté par l'effet placebo ne venant que compléter cette amélioration globale. L'essai clinique ne permet en tout cas pas de le distinguer des autres facteurs.

L'effet placebo proprement dit paraît d'ailleurs au vu de leur méta-analyse influencer par un ensemble de "facteurs placebos", comme l'aspect du traitement, la relation médecin-malade, les attentes des patients et des médecins, le contexte, ou l'intention thérapeutique, ce qui leur fait envisager un effet minime sur les symptômes subjectifs, comme la douleur ou l'anxiété, où le vécu de la maladie est au premier plan.

Dans leur conclusion, les auteurs vont donc remettre en question l'importance accordée à l'effet placebo et même sa pertinence clinique :

« Nous avons trouvé peu de preuves permettant de penser que les placebo ont de puissants effets cliniques. Bien que les placebos n'eurent aucun effet significatif sur les variables objectives ou binaires, il est possible qu'ils produisent une légère amélioration dans les essais à variables continues subjectives et dans le traitement de la douleur. En dehors des essais cliniques, il n'y a aucune justification à utiliser des placebo »(83).

Plusieurs critiques ont été formulées sur cette méta-analyse. Pour les danois, sans comparaison avec un groupe contrôle sans traitement, on ne peut pas attribuer causalement l'effet observé après la prise d'un placebo au placebo lui-même. Ce n'est que dans cette condition que la différence entre le groupe sans traitement, qui témoignera de l'histoire naturelle de la maladie, et le groupe placebo permettra d'isoler les effets produits par le traitement placebo. Pourtant, il semble que la non prise en compte des autres facteurs confondants ne permettent pas non plus d'évaluer séparément l'effet placebo proprement dit dans ces conditions expérimentales.

L'important en fait est de différencier l'effet placebo dans l'expérimentation et celui qui existe dans la pratique soignante. Le fait qu'on ne puisse pas objectiver ni mesurer l'effet placebo de façon parfaitement satisfaisante par l'essai clinique ne doit pas nous faire nier son existence.

Car il se passe bien "quelque chose" après l'administration d'un placebo. Et même s'il ne s'agit pas d'un changement "à cause de", il est au minimum "après". Les effets psychophysiologiques de la thérapeutique et de la relation médecin/malade sont trop bien connus pour qu'on ne reconnaisse pas de façon empirique l'existence de l'effet placebo.

C'est finalement la limite que l'on peut reprocher à Horbjartsson et Gotzsche dans leur méta-analyse : il sera toujours très difficile d'extrapoler la pleine importance de l'effet placebo en pratique, par des études cliniques prenant en considération l'ensemble des facteurs de la relation thérapeutique. L'éditorial du journal allait d'ailleurs dans ce sens :

« ...Le plus important est, peut-être, que la recherche clinique avec ses méthodes particulières d'observation et d'évaluation précise des résultats, peut masquer un réel effet placebo qui serait évident dans un contexte différent de celui d'une recherche... »(86).

On ne peut donc pas simplement réduire l'effet placebo aux seuls biais méthodologiques et autres facteurs de confusion.

Comme le souligne Roustang, « *l'effet placebo ne peut être compris si on le considère isolément* »(87). Et même si le placebo peut être le support d'un effet, il est clair qu'il ne peut à lui seul en être la cause directe. Son effet existe parce qu'il « *rassemble en un seul geste nombre de paramètres* », qui sont eux des facteurs thérapeutiques causals et explicatifs.

Il est évident qu'en pratique, le patient ne reçoit jamais l'information qu'il a une chance sur deux de recevoir un traitement actif. Peu importe la thérapeutique prescrite ou administrée, qu'elle est fait preuve de sa validité thérapeutique ou non, le patient pense toujours bénéficier d'un traitement efficace. L'information d'efficacité suggérée peut alors amplifier la réponse thérapeutique, par l'attente qu'elle induit chez le sujet.

Pour illustrer ce fait, prenons l'exemple des études de Vase et de Verne, conduites sous la direction du Professeur Donald Price, dans l'analyse de l'effet d'un suppositoire de lidocaïne et d'un suppositoire placebo dans la douleur de l'intestin irritable.

L'étude de Verne consistait à évaluer l'effet de la lidocaïne chez 20 femmes dans un essai clinique randomisé en double-insu "standard", c'est à dire en informant les sujets qu'ils peuvent soit recevoir le placebo soit recevoir le traitement "actif"(88). Cette étude comportait de plus un troisième groupe sans traitement. L'étude montra d'une part que la lidocaïne soulageait mieux les sujets que le placebo et que d'autre part, le placebo soulageait mieux les douleurs par rapport à l'absence de placebo, mais de façon non significative.

Celle de Vase comportait le même protocole expérimentale, sur 13 femmes, excepté l'information relative aux traitements(89). En effet, dans cette expérience, on leur disait qu'elles allaient recevoir un traitement antalgique efficace dans leur pathologie ; elles bénéficiaient donc, comme en pratique clinique, d'une suggestion à 100% de recevoir un traitement efficace. L'étude montra cette fois que le placebo était aussi efficace que la lidocaïne, et soulageait de façon significative par rapport à l'absence de traitement.

Ce changement de méthodologie dans la procédure double insu montre un effet placebo plus important dans une condition que dans l'autre. L'information suggérée dans ce protocole semble bien changer les résultats de l'étude par modification de l'intensité de l'effet placebo. Ainsi, les attentes induites par l'information donnée à des sujets participant à un essai avec placebo doivent également être prises en compte dans l'évaluation de l'effet placebo.

En reprenant le travail de Hrobjartsson et Gotzsche, Vase et al. (89), retrouvent ainsi un effet placebo plus important dans les études dont l'objectif est l'étude du placebo, où les malades reçoivent l'information qu'ils ont 100 % de chance de recevoir un traitement actif, que dans les études comportant un placebo uniquement comme contrôle.

Il semble donc que même si la découverte d'un effet placebo lors des premiers essais cliniques contrôlés, et la confirmation de son existence en pratique soignante, a rendu obligatoire l'usage du placebo et du double insu, les essais cliniques contrôlés habituels ne permettent pas de différencier l'effet placebo proprement dit, et encore moins de le mesurer. Non pas qu'il n'existe pas, mais il ne paraît pas possible dans ces conditions expérimentales de contrôler l'ensemble des facteurs de confusion, et donc de l'individualiser qualitativement et quantitativement.

Ainsi, même si la mesure de l'importance de l'effet placebo paraît échapper au "gold standard" qu'est l'essai clinique auquel Beecher tenait temps, son existence ne peut pas être remise en question.

Fort de ces difficultés méthodologiques, certains paradigmes vont alors se développer pour permettre d'isoler la composante placebo et d'étudier plus directement ses mécanismes.

II.2.3. Une méthodologie à adapter pour évaluer l'effet placebo

Les études sur l'effet placebo se sont clairement accélérées dans la deuxième moitié du XXème siècle ; la preuve en est par les chiffres avec le nombre d'articles sur ce sujet dans les revues scientifiques : 15 entre 1945 et 1952, 86 868 entre 1960 et 2002, dont plus de la moitié postérieurs à 1990.

Devant une existence difficilement niable et une importance d'intensité fluctuante, certains chercheurs vont donc changer la méthodologie de leurs études pour essayer de mettre en évidence l'effet placebo proprement dit, ses mécanismes et ses facteurs explicatifs.

Si on s'intéresse à la contribution de l'effet placebo dans l'efficacité thérapeutique, il est déjà indispensable d'associer un groupe témoin sans traitement aux deux autres groupes, *verum* et placebo, qui témoignera de l'histoire naturelle de la maladie. La comparaison entre le groupe sans traitement et le groupe placebo, associé à une information volontairement suggérée, permet ainsi d'isoler les effets produits par le traitement placebo par rapport à la substance active.

Une autre méthodologie permet d'étudier l'effet placebo sans avoir recours à l'administration d'un placebo, en comparant les effets de l'administration "cachée" (*hidden* ou à l'insu du patient) d'un produit avec son administration en "ouvert" (*open* ou à la vue du patient). L'administration se fait donc soit par une pompe automatique, soit par un soignant. La prémisse de cette méthodologie est que l'effet placebo se manifeste seulement lorsque le patient est informé de l'administration du traitement. Réciproquement, l'effet placebo ne contribue pas à l'effet thérapeutique si le traitement est administré à l'insu du patient.

Pour bien illustrer l'intérêt de cette procédure, nous allons reprendre une étude de Benedetti et Colloca dans laquelle l'efficacité thérapeutique de deux médicaments actifs est évaluée sur la douleur postopératoire(90).

Le premier agent testé est le métamizol. Les patients sont repartis dans 2 groupes : un groupe qui va recevoir le *verum* tout en étant prévenu du moment de l'injection et un autre groupe qui ne sait pas quand il va recevoir cette même injection. Les résultats vont montrer qu'une injection cachée de métamizol n'a pas d'effet significatif sur la diminution de la douleur postopératoire, l'effet antalgique dans le groupe en administration ouverte résultant probablement d'un effet placebo.

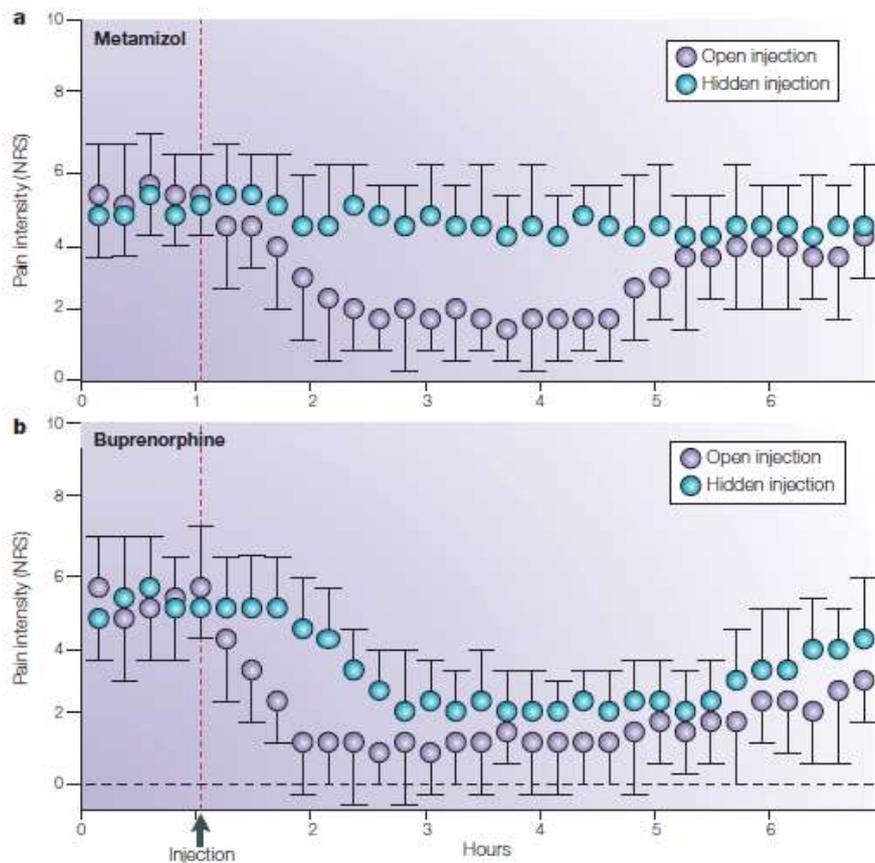


Figure 7 : Efficacité thérapeutique réelle de deux médicaments actifs évaluée par une procédure "ouverte/cachée"(90)

Le deuxième agent testé est la buprénorphine. En suivant le même protocole, les résultats vont montrer qu'il existe bel et bien un effet antalgique en administration cachée, confirmant l'efficacité antalgique propre de la buprénorphine. Mais on remarque surtout une antalgie plus rapide et plus intense en administration ouverte, ce qui suggère une participation de l'effet placebo à l'efficacité thérapeutique globale de la buprénorphine.

L'effet placebo semble donc bien amplifier la réponse thérapeutique d'un médicament même actif, en venant ainsi améliorer son efficacité globale.

Avec ce type d'expérience, Colloca et ses collègues font ainsi bien ressortir que l'administration à la vue ou à l'insu du sujet permet d'isoler l'effet placebo de celui de l'agent actif. Dans une autre de leurs études(91), ils font une suggestion d'analgésie à deux groupes avec une administration "ouverte", l'un recevant un analgésique actif et l'autre du sérum physiologique. Le premier groupe présente ainsi les effets de l'agent actif, associé à l'effet placebo, tandis que le deuxième ne montre que l'effet placebo "suggéré", sans l'agent actif. Un troisième groupe reçoit le même analgésique, mais ne sait pas le moment de l'injection : ceci permet de mettre en évidence l'effet de l'agent actif, et d'isoler l'effet placebo sans un effet d'attente. L'attente suggérée par l'information délivrée paraît ainsi être un médiateur important dans l'effet placebo.

Selon la même méthode, Amanzio et al (92) vont eux montrés la réduction des effets analgésiques de différentes substances lors d'une administration cachée dans un contexte de douleurs postopératoires. En comparaison à une administration ouverte, et sans groupe

placebo, les patients réclament en effet deux fois plus d'antalgiques en cas d'absence d'une personne soignante. L'intervention d'une tierce personne, par probable conditionnement favorable, paraît aussi rentrer en jeu.

C'est aussi la même méthode qu'utilisera Benedetti pour démontrer l'effet de différents antagonistes neurochimiques (93). Il va ainsi montrer que des antagonistes n'ont pas le même effet en caché et en ouvert grâce au rôle potentialisateur de l'effet placebo. Il confirme ainsi l'existence d'un effet placebo sans prescription de placebo et donc l'un de ses facteurs explicatifs probables: le fait de se savoir traiter.

Dans ces études, l'effet placebo regroupe donc tous les effets "psychophysiologiques" liés au fait de soigner, c'est à dire les effets observés après la prise d'un placebo mais aussi ceux qui apparaissent sans cette prescription et qui concernent donc chaque traitement dit actif.

D'autres méthodologies vont être développées pour évaluer l'effet placebo et ses mécanismes, comme la comparaison intra-individuelle, ou des plans expérimentaux complexes incluant 4 groupes (médicament/placebo/administration cachée/absence de traitement), pour mesurer les variations d'effets de certains facteurs de l'effet placebo.

Les nouvelles méthodologies d'étude sur l'effet placebo vont progressivement mettre en lumière les mécanismes objectifs qui sont à l'œuvre dans sa modulation, et démontrer une véritable réalité psychophysiologique et neurobiologique de cet effet. En essayant de mieux le comprendre et l'appivoiser, il va être ainsi montré qu'il peut être modulable par plusieurs facteurs, et que celui-ci n'est peut-être pas égal pour tout, pour tous.

Déjà pour Beecher, toutes les maladies sont sensibles à l'effet placebo mais l'intensité de cet effet est variable. Et il paraît particulièrement important, en termes d'efficacité et de pourcentage de réponse, dans le traitement des différents types de douleurs et des états anxieux et dépressifs.

En effet, les données les plus sûres concernant l'effet placebo proviennent du traitement de la douleur. Dans ce cas, l'efficacité des traitements dans les phénomènes douloureux est inévitablement dépendante des attentes et de l'espoir que le traitement suscite. Ainsi, l'étude de certains mécanismes psychologiques de l'effet placebo va réussir à mettre en évidence un effet placebo antalgique.

En 1984, Lévine et Gordon(94) vont montrer l'existence d'un effet placebo antalgique. Dans une des premières études sur l'effet placebo, une injection ouverte de huit milligrammes de morphine par voie intraveineuse entraîne dans une population de patients en postopératoire un soulagement de la douleur non significativement différent de celui obtenu avec une injection cachée de sérum physiologique. De plus, les deux mécanismes sont bloqués par la naloxone, antagoniste des opiacés, ce qui fait soupçonner très tôt une analgésie "endogène opioïde".

De plus, pour reprendre les études Verne et Val, elles montrent bien que l'effet antalgique d'un placebo présenté comme un antalgique est tout aussi important qu'un véritable médicament antalgique.

C'est donc en voulant prouver et mesurer l'existence de l'effet placebo dans la douleur que les chercheurs vont découvrir l'existence d'un effet placebo antalgique et mettre en évidence des arguments qui permettent d'appréhender cet effet comme une forme d'analgésie d'origine endogène.

II.3. "The Powerfull Analgesia Placebo"

Il ne s'agit pas du titre d'une nouvelle méta-analyse mettant en avant la toute-puissance de l'effet placebo antalgique. Mais ce clin d'œil à Beecher précise bien ce qu'il ressort au fur et à mesure des études sur le placebo et l'effet placebo : la douleur paraît très sensible à l'effet placebo, et des mécanismes endogènes semblent dégager un concept d'analgésie placebo.

Nombreux pourtant sont ceux qui doutent de la réalité de l'effet placebo analgésique. Après tout, le nom "placebo" sous-entend que le patient "répond" favorablement au traitement prescrit pour plaire au thérapeute.

Depuis l'article princeps de Beecher(79) en 1955 qui, en regroupant les données de quinze essais cliniques contrôlés alors disponibles dans des troubles variés arriva à un taux moyen de réponse placebo de 35 %, on considère encore ce pourcentage comme universellement vrai.

Pourtant Haas(95), en 1959, montre qu'il pouvait y avoir d'importantes variations selon la pathologie, puisque, selon les études, la réponse placebo varie de 46 à 73% pour les patients atteints de maux de têtes, de 20 à 58% pour les migraineux, de 3 à 60% pour les hypertendus, de 14 à 84% pour les rhumatisants et 20 à 60% pour les dyspeptiques.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que ce chiffre moyen de 30% n'a que peu de signification. A titre d'exemples, l'effet placebo est nul dans les septicémies et peut atteindre 80% dans la douleur de l'ulcère duodéal.

Mais on s'intéresse ici finalement plus à l'effet du placebo qu'à l'effet placebo.

Dans son ouvrage, Spiro démontre bien que si le placebo est peu efficace sur la lésion organique, il peut en revanche l'être beaucoup plus sur la souffrance qui l'accompagne(96). En s'adressant directement à l'esprit du malade, si ce dernier croit à sa guérison, la prise du placebo peut diminuer la souffrance psychologique, et c'est finalement la douleur physique qui en sera diminuée.

D'une façon générale, l'effet placebo est d'autant plus important que les maux ont une composante "psychosomatique" ou "psychofonctionnelle", correspondant vraisemblablement plus à un malaise existentiel ou aux effets d'un stress qu'à une pathologie organique associée dûment authentifiée(97).

Il est finalement indispensable, pour qu'un effet placebo puisse survenir, que la situation pathologique en cause soit amendable, susceptible de variations, de guérison ou de rémission spontanée.

Ainsi l'arrêt cardiaque n'est pas une situation favorable à l'observation d'un effet placebo. Les symptômes d'un cancer évolué, d'une polyarthrite déformante sont quelquefois

influencés par l'effet placebo, mais pas le pronostic vital ou fonctionnel. Même si nous allons voir qu'un placebo peut améliorer les symptômes moteurs chez un parkinsonien.

En revanche, les affections à forte composante psychologique sont candidates à une modification radicale de leur expression sous placebo, notamment la douleur sous toutes ses formes et indépendamment de sa cause.

Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'études	Moyenne des pourcentages de réaction placebo positive
Céphalées	4588	9	61.9
Troubles digestifs	284	5	58.0
Rhumatismes	358	8	49.0
Syndrome grippal	246	3	45.0
Trouble névrotique	135	6	34.0
Migraine	4908	5	32.3
Douleur	961	25	28.2
Dysménorrhée	88	4	24.0
Sevrage alcoolique	210	5	22.0
Trouble psychotique	828	17	19.0
Angor	346	10	18.0

23

Figure 8 : La réponse placebo en fonction des pathologies

De par sa complexité, l'expérience douloureuse peut donc être particulièrement sensible à l'effet placebo. Comme elle vient interrompre le cours normal de la vie et les projets associés, elle peut entraîner une souffrance psychologique, que le placebo va venir modifier. Mais finalement plus que l'objet thérapeutique lui-même, les études sur le placebo vont montrer que c'est l'intérêt porté à la plainte douloureuse qui va avoir un bénéfice dans l'efficacité thérapeutique, et provoquer un effet placebo antalgique.

Quelques études sur l'analgésie placebo datant de la fin des années 70 jusqu'au début des années 90 vont même supposer une importante implication opioïde. En effet, la réversibilité d'une analgésie placebo postopératoire par l'administration de naloxone a fourni la première preuve pharmacologique de l'implication d'un système opioïde endogène dans cet effet.

Mais ce n'est que ces vingt dernières années que ce phénomène a pu être éclairci en partie.

En fait, les données scientifiques actuelles nous apprennent l'existence de mécanismes neurobiologiques multiples d'autorégulation des symptômes douloureux qui peuvent d'une part améliorer l'efficacité des thérapeutiques antalgiques et d'autre part soulager le patient même sans thérapeutique.

L'analgésie placebo se définit donc comme une diminution de la douleur, en réponse à l'administration d'un traitement, qui n'est pas due spécifiquement à l'agent actif du

traitement. Comme pour l'effet placebo en général, cet effet peut être produit en réponse à un traitement placebo, ou contribuer à l'efficacité thérapeutique d'un traitement actif. Ainsi, l'effet placebo antalgique correspond à la portion de l'effet thérapeutique qui ne s'explique pas par l'antalgique actif mais qui reflète une réponse positive au traitement.

Toutes les formes de traitement, qu'il soit pharmacologique, chirurgical, psychologique, par manipulation ou par la simple exposition à un instrument médical sont susceptibles de produire un effet placebo antalgique. Il contribue ainsi à une vaste gamme d'effets thérapeutiques.

En terme de médicament, bien que le placebo ne possède pas intrinsèquement d'action pharmacologique, son administration va induire des effets qui vont souvent mimer les propriétés antalgiques de la substance ou de la procédure thérapeutique utilisée tant pour l'intensité et la cinétique des effets antalgiques que pour la survenue d'éventuels effets secondaires(55).

On trouve dans la littérature des études étudiant la pharmacologie du placebo dès les années 1950 et encore aujourd'hui, notamment avec celle de Lemoine et Lachaux(98)

Le placebo pur, présenté lors des essais cliniques comme un antalgique, s'avère posséder des caractéristiques pharmacologiques similaires au produit qu'il mime:

- au niveau pharmacocinétique :

* un pic d'activité précoce. Dans la douleur, l'effet du placebo d'aspirine est à son apogée au bout d'une heure, celui de l'aspirine au bout de deux heures(57). D'une façon générale, il est constaté un effet plus rapide que le produit de référence pharmacologiquement actif.

* une puissance antalgique placebo proportionnelle à l'efficacité de la molécule testée. Evans en 1974 a mené une étude sur la morphine et l'aspirine contre placebo : il constate qu'il existe un rapport quasi constant entre l'effet placebo et l'effet du principe actif testé proche de 50 % quel que soit le produit(99).

* un rapport constant d'efficacité entre l'effet placebo et la forme galénique utilisée. Ces similitudes dans la cinétique des effets sont retrouvées tant pour la voie orale, parentérale, péridurale que pour la neurostimulation électrique transcutanée.

- au niveau pharmacodynamique :

* une durée d'action le plus souvent brève, en moyenne de deux semaines, mais la durée des effets antalgiques du procédé placebo peut se prolonger avec l'administration

répétée du traitement, voire persister plusieurs semaines ou mois au-delà de son arrêt (33–35). La littérature comporte de nombreux exemples d'effets placebo durable : plus d'un an dans le traitement chirurgical de l'angine de poitrine (100), de 60 à 180 jours dans des pathologies arthrosiques (103)

Ses effets peuvent aussi s'épuiser de la même manière que le procédé ou médicament actif avec lequel il est comparé.

* une intensité de l'effet variable, avec une relation dose/effet et un effet cumulatif. Son effet peut potentialiser celui des médicaments actifs ou des autres méthodes thérapeutiques non médicamenteuses.

La plupart des caractéristiques pharmacologiques de l'effet placebo antalgique dépendent en fait des informations, des suggestions, de la conviction, des attentes que le médecin communique à son patient lors de la prescription du traitement. Une meilleure compréhension du contexte relationnel thérapeutique et la démonstration des effets biologiques impliqués vont ainsi permettre d'éclairer les mécanismes sous-tendant ce phénomène, et d'émettre des hypothèses.

L'objectif des recherches a été de déterminer si l'analgésie placebo trouve son origine au niveau central ou prend sa source dans des zones plus périphériques, ou éventuellement les deux. Ainsi, l'effet placebo antalgique semble prendre naissance dans le système nerveux central du patient après la prise d'une substance inerte, ou l'application d'un traitement non médicamenteux dénué d'effet antalgique propre, accompagné d'une modulation cognitive des attentes sous différentes formes pour entraîner un effet biologiquement observable.

C'est finalement l'apport des neurosciences qui a permis de faire évoluer la compréhension de l'effet placebo analgésique en mettant en évidence comment une modulation psychologique peut mener à un effet biologique. Et nous allons voir quels sont ces mécanismes qui modulent cette analgésie placebo.

Il a ensuite été nécessaire de mener à bien des investigations plus poussées pour mettre le doigt sur les différentes structures et zones du cerveau impliquées dans la modulation de la perception douloureuse au cours d'un effet placebo(104). C'est grâce à des expérimentations pharmacologiques et à l'avènement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale que les circuits neurologiques impliqués dans cet effet ont pu être identifiés(105).

On parle ainsi de mécanismes psychophysiologiques ou neurobiologiques qui sous-tendent l'effet placebo, pour finalement qualifier l'effet placebo antalgique de phénomène psychobiologique.

III. Les mécanismes de l'effet placebo antalgique

Au fur et à mesure des recherches, fort est de constater que l'effet placebo antalgique ne peut être réduit à « l'imagination ». Il semble bien que des conditions psychologiques particulières soient capables d'induire des mécanismes biologiques endogènes entraînant un soulagement.

Pour bien comprendre l'intrication de tous les mécanismes en jeu, Pierre Beaulieu propose dans son livre sur la *Pharmacologie de la douleur*(33) une modélisation de l'effet placebo selon 3 phases : des phases d'induction, de médiation psychophysique et d'actualisation des effets.

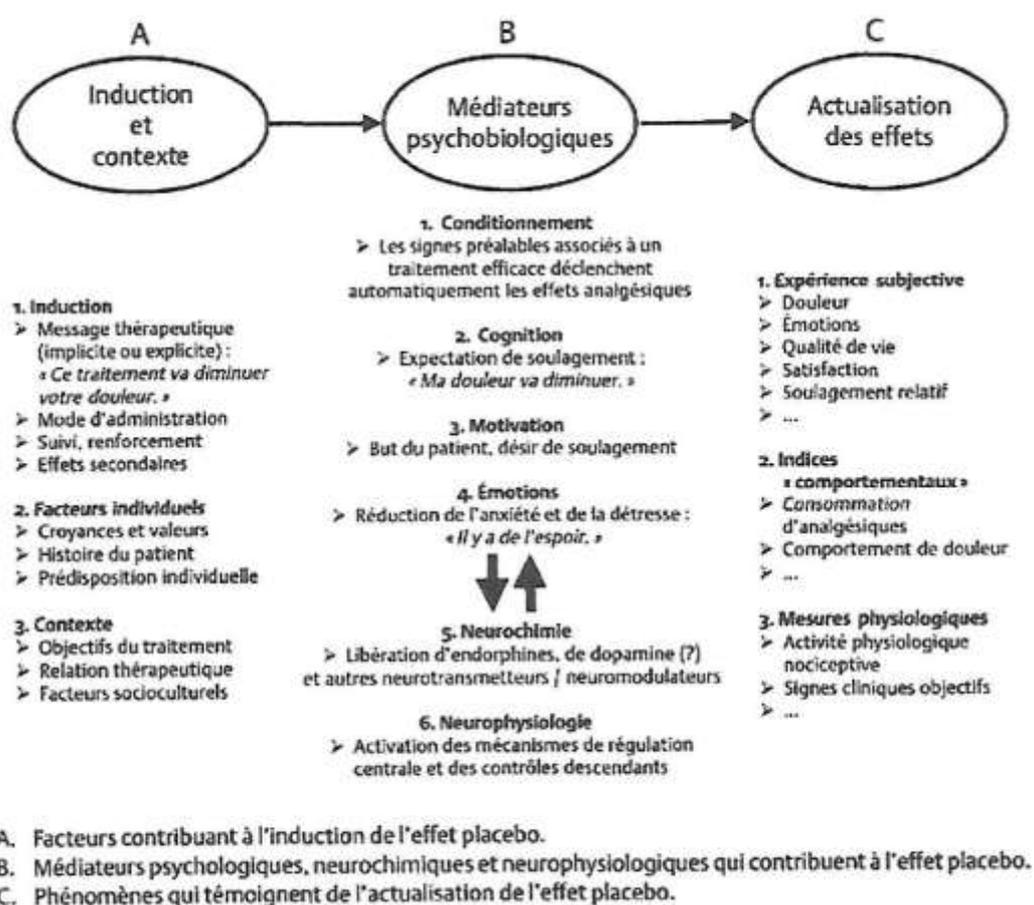


Figure 9 : Modèle général de l'effet placebo(33)

Le stade d'induction correspond à l'établissement des conditions qui favorisent le déclenchement de l'effet placebo et inclut le rituel et le message thérapeutique dont la signification dépend de l'individu et du contexte socioculturel(33).

Des études ont ainsi permis d'établir par exemple que la signification du message thérapeutique affecte l'ampleur de l'effet placebo. C'est ce que nous avons vu dans les

études de Vase et Verne : un message d'incertitude (une chance sur deux) diminue potentiellement l'importance de l'effet placebo.

A l'inverse donc, un message empreint d'une plus grande certitude concernant l'efficacité thérapeutique peut optimiser la composante placebo de l'effet thérapeutique.

Nous verrons aussi plus loin que le mode d'administration et les caractéristiques physiques d'un traitement semblent influencer l'efficacité thérapeutique globale.

Toutefois, le message thérapeutique et le mode d'administration ne sont pas suffisants pour induire un effet placebo. En effet, ce message s'adresse à un individu qui y répondra selon ses caractéristiques propres. L'histoire médicale du patient, et en particulier l'histoire thérapeutique, avec l'expérience préalable des traitements antalgiques, peuvent influencer la réponse aux traitements ultérieurs et affecter l'interprétation du message thérapeutique(33).

Enfin, le message thérapeutique doit être interprété selon le contexte du traitement, en prenant en considération le but du traitement et la qualité de la relation thérapeutique médecin/malade.

Une fois le message thérapeutique émis et bien reçu par le patient, il déclenche des mécanismes qui contribuent aux changements thérapeutiques attendus chez le patient. Ces médiateurs se regroupent en deux catégories : les mécanismes psychologiques et biologiques, que nous allons voir ici.

In fine, l'analgésie placebo va se manifester par une variété de signes qui témoignent d'une diminution de la douleur et des émotions associées ainsi que des signes physiologiques et comportementaux correspondants.

III.1. Les médiateurs psychologiques

En reprenant les travaux scientifiques sur ce sujet, notamment au travers des études en "ouvert/caché", Benedetti conclut en 1999 qu'en pratique courante, il n'est pas forcément nécessaire de donner un produit placebo pour obtenir un effet placebo: dans un contexte thérapeutique particulier, sur le plan psychologique, les principaux mécanismes en jeu sont l'attente et le conditionnement(106).

Il distingue d'une part les mécanismes cognitifs conscients comme l'attente, les croyances et l'espérance, et d'autre part les mécanismes neurophysiologiques inconscients représentés par les effets du conditionnement et l'apprentissage social.

Ces mécanismes vont interagir avec les émotions, les motivations, les préoccupations somatiques et les cognitions. Ces deux explications principales se regroupent sous le schéma ci-dessous :

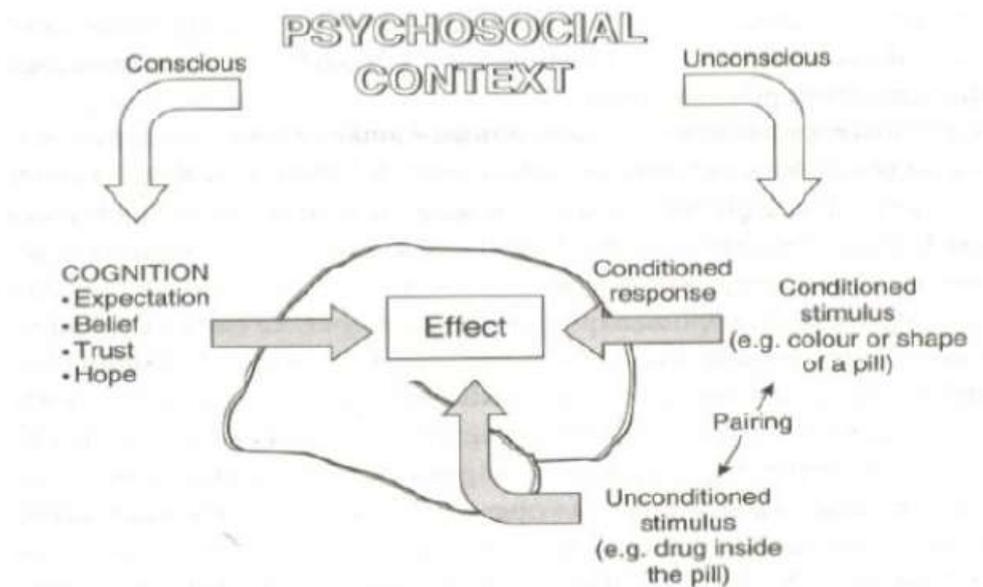


Figure 10 : Médiateurs psychologiques principaux de l'effet placebo(54).

III.1.1. L'attente

Le concept de l'attente considère que l'analgésie placebo est la conséquence d'une augmentation des attentes de soulagement de la part du patient. En effet, la prise d'un placebo dans un contexte de soin suscite en toute circonstance une attente de soulagement, (*expectancy*). On la décrit ici comme consécutive à la prise d'un placebo, mais cette attente est en fait inhérente à toute thérapeutique. C'est selon Benedetti, le principal mécanisme de l'effet placebo(107).

Cette attente peut être suggérée directement par le thérapeute. Lorsqu'un patient est soumis à une situation désagréable à venir, la simple annonce d'une intervention bénéfique réduit déjà la gêne ou le désagrément ressenti(56). Ainsi, des études ont bien montré qu'une modification du message thérapeutique initiale peut influencer les attentes chez le patient.

Dans une étude sur la douleur postopératoire, on a administré une solution de sérum physiologique à des patients en préopératoire, avec des suggestions différentes(108) ; soit le médecin n'ajoutait aucune information quant à la puissance du soi-disant médicament, soit il indiquait qu'il pouvait s'agir d'un placebo ou d'une substance active dans 50% des cas (c'est-à-dire des instructions comparables à celles utilisées dans les essais cliniques contrôlés), soit il précisait qu'il s'agissait d'un analgésique puissant. En post opératoire, tous les sujets ont reçu de la buprénorphine, un opiacé, pendant 3 jours, et les auteurs ont évalué la dose totale d'antalgique demandée pour obtenir un même soulagement.

Les doses totales d'opioïdes en post opératoire demandées par les patients ont été significativement différentes en fonction des groupes. Les patients n'ayant reçu aucune information suggestive ont eu l'effet placebo analgésique le plus faible, avec une plus grande consommation d'opioïdes en post opératoire ; les patients ayant reçu l'information "50/50" ont vu leur douleur diminuée en proportion inférieure à ceux pour lesquels on avait suggéré

un puissant analgésique. Ainsi, l'analgésie placebo a été plus importante dans les groupes chez qui des attentes plus grandes ont été induites.

Ceci implique que l'incertitude par rapport à un traitement est en mesure de diminuer l'effet placebo, et probablement d'avoir un impact négatif sur l'efficacité thérapeutique des traitements proposés.

Car il ne faut pas oublier que ce message thérapeutique est délivré à une personne qui a déjà une histoire médicale propre. Pour François Roustang, la force de ce concept d'*expectancy* réside justement dans la prise en compte en même temps des trois dimensions de l'être humain (subjective, physiologique, et comportementale):

« Lorsque l'on est dans l'expectation, ce que l'on attend a déjà commencé à exister à la fois pour l'esprit, pour le corps et dans la relation au monde environnant. »(87).

L'*expectancy* est donc une attente de soulagement fondée sur les promesses et les probabilités(87). On sous-entend ici que ce processus débute bien avant l'acte thérapeutique lui-même, et ce sur une base personnelle d'expériences préalables et de représentations de la maladie et des thérapeutiques.

Les expériences préalables jouent en effet un rôle particulièrement important dans la modulation de l'effet placebo. Des effets antérieurs de soulagement à la suite d'un traitement, fonctionnant en quelque sorte en tant que préconditionnement, amènent à des attentes positives par rapport au traitement à venir et peuvent maximiser l'effet placebo de ce traitement. Et de la même manière, un traitement analgésique efficace peut confirmer des attentes existantes.

Nous avons tous vécu cette situation au quotidien, où lors d'un phénomène douloureux commun, type un mal de tête, le soulagement par la prise d'un comprimé arrive bien avant la réalité pharmacologique du traitement. On peut supposer que l'attente d'antalgie est dès lors anticipée par l'organisme qui réagit de façon appropriée, et dans ce cas précis, dans le sens d'une diminution de la douleur, d'autant plus si le comprimé a montré son efficacité lors de prises antérieures.

Ces mécanismes nous accompagnent donc bien au quotidien, et ont aussi été mis en évidence sur le plan expérimental.

Une étude chez des lombalgiques chroniques a souligné l'importance de la présentation des traitements(109). Les sujets se présentent à deux séances où ils reçoivent une injection de solution saline à chaque fois. Lors d'une séance, on présente l'injection comme un analgésique puissant, alors qu'à l'autre séance on leur mentionne qu'ils reçoivent une injection de sérum physiologique, sans incidence sur la douleur. Dans un premier groupe, on suggère qu'ils reçoivent d'abord l'antalgique puissant puis le sérum physiologique, et dans l'autre groupe, les suggestions sont inversées. Cette étude va montrer que la réponse analgésique à la suggestion d'analgésie est diminuée quand on injecte le sérum physiologique en premier.

Ces résultats indiquent bien que l'expérience d'un traitement inefficace peut diminuer l'effet analgésique des traitements administrés ultérieurement. Les expériences passées vont finir par jouer un rôle de conditionnement sur la perception ultérieure de la douleur.

D'une manière générale, ces expériences préalables, selon leur caractère positif ou négatif, peuvent modifier considérablement l'amplitude ultérieure de la réponse placebo. Dans le cas de la douleur, elles participent en tout cas à modifier les représentations personnelles sur l'efficacité antalgique de certaines thérapies.

On peut définir ces représentations comme "cette connaissance qui se constitue à partir de nos expériences, mais aussi des informations, savoirs, modes de pensée que nous recevons et transmettons par la tradition, l'éducation, la communication sociale. Aussi est-elle une connaissance socialement élaborée et partagée"(110). En permettant d'assurer une continuité entre le familier et la nouveauté, elles vont influencer la manière dont les patients vont organiser les informations qui leur sont dispensées(111).

Ainsi, en venant s'inscrire dans un contexte personnel de représentations et de croyances, une thérapeutique est considérée par celui qui en bénéficie comme détentrice d'un pouvoir sur son mal. Cette attente, liée au désir et à l'espoir de soulagement et parce qu'elle est concrétisée par une thérapeutique dans un contexte de soin signifiant pour le malade, permet effectivement de participer à son soulagement (54).

Le patient ne prend jamais consciemment un placebo, il a toujours l'espoir que ce traitement soit efficace. C'est en ce sens que le placebo devient lui-même porteur d'une représentation, et qu'il suscite ainsi une attente de soulagement ou de guérison.

Cette efficacité thérapeutique attendue par l'expérience préalable et les représentations influence donc l'importance de l'effet placebo, qu'il s'agisse d'une substance inerte ou d'un traitement avec une action spécifique.

En effet, les attentes positives et négatives influencent aussi l'effet antalgique des médicaments actifs. Elles peuvent respectivement améliorer ou diminuer l'effet pharmacologique du traitement médicamenteux, y compris lorsqu'il s'agit de médicaments dont la puissance antalgique est forte comme pour le Rémifentanil(112).

Les traitements perçus comme les plus puissants et les plus efficaces pour les sujets ont un effet placebo plus fort. Il en va des représentations que les patients peuvent en avoir, et donc des attentes qu'ils se créent. Plusieurs études ont ainsi montré que la galénique a un impact important sur leur efficacité thérapeutique (les formes injectables ont plus d'effet que les formes buvables), ainsi que leur mode de prescription (les modalités complexes de procédure thérapeutique semble majorer l'effet placebo). Ce point sera développé par la suite car il n'est pas sans conséquence pour la pratique clinique.

Les attentes jouent indubitablement un rôle clé dans les résultats du traitement, qu'il s'agisse d'une thérapie médicamenteuse ou non. On retrouve aussi l'importance des attentes dans le domaine des thérapies physiques.

Une série d'études randomisées et contrôlées investiguant les effets de l'acupuncture versus une procédure de piqûres feintes (*sham*) montre que les patients qui ont des attentes élevées par rapport à l'acupuncture ont de meilleurs résultats en termes d'antalgie que ceux dont les attentes sont faibles(113). Par ailleurs, ces résultats ne sont pas un effet passager, lié au moment du traitement, puisqu'ils se maintiennent six mois plus tard, et donc dans le plus long terme. Cela a aussi été montré pour des traitements médicamenteux antalgiques(30).

Une des explications pour rendre compte des effets des attentes est celle d'une modification des comportements conscients ou inconscients. L'effet thérapeutique attendu peut avoir un impact sur la motivation et les comportements des patients(114).

La meilleure illustration nous est donnée par les patients adhérents à leur traitement (observants) qui se sentent mieux que ceux qui ne sont pas adhérents (non-observants), que le traitement soit actif ou non(115). En prenant leur traitement, le patient s'attend à aller mieux et s'engage lui-même dans des comportements de santé positifs (comme une modification de l'hygiène de vie) qui amènent à une amélioration des résultats cliniques. L'observance dans ce cas peut être considérée comme une sorte de mesure des attentes du patient face au traitement.

Prendre un traitement considéré comme efficace suscite également un investissement de la part du patient et peut expliquer en partie le changement de comportement qui en découle. L'exemple le plus évident est celui de l'investissement financier : une étude a en effet montré qu'un placebo antalgique cher est plus efficace qu'un placebo antalgique bon marché(116).

Cela rejoint la théorie de la dissonance cognitive développé dans les années 1960 par le chercheur américain Festinger. Il la définit comme :

« un état de tension désagréable dû à la présence simultanée de deux cognitions (idées, opinions, comportements) psychologiquement contradictoires »(117).

Selon cette théorie, lorsque les circonstances amènent une personne à réagir en désaccord avec ses croyances, cette personne éprouvera un état de tension appelé dissonance, qui, par la suite tendra à être réduit, par une modification de ses croyances toujours dans le sens de l'acte.

Ainsi, pour reprendre l'exemple de cette étude, un patient qui s'investit dans un traitement dit onéreux et qui ne ressent pas d'effet bénéfique, refuse d'accepter que cet investissement personnel soit totalement inutile. Le traitement est forcément efficace vu son prix. Le patient va alors chercher en lui des signes qu'il va effectivement mieux, afin de faire cesser la dissonance. La coexistence d'une douleur et d'un traitement présumé efficace étant contraire à la raison, elle en vient à diminuer sa perception douloureuse, pour faire entrer les 2 éléments en consonance.

Cette théorie, reprise par Totman en 1987(118), est donc qu'en désirant aller mieux, les personnes qui prennent un traitement s'engagent elles-mêmes dans des comportements favorables à leur santé, qui sont ensuite renforcés par les résultats bénéfiques obtenus. Ces présomptions d'efficacité relèvent bien sûr des représentations personnelles de chacun.

Les attentes individuelles ne semblent en tout cas pas être un facteur isolé. En effet, les attentes des soignants jouent aussi un rôle important dans la modulation de l'effet placebo. Gracely et al. ont étudié l'influence de la connaissance du traitement par les médecins sur l'analgésie dentaire(119).

Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double-insu chez 60 patients ayant subi une extraction dentaire. Les patients sont prévenus qu'ils peuvent recevoir soit un placebo, soit du fentanyl, soit de la naloxone et que ces médicaments peuvent soit n'avoir aucun effet, soit diminuer la douleur, soit l'augmenter. Ils sont répartis aléatoirement en deux groupes: un groupe 1 où ils ne peuvent recevoir que le placebo ou la naloxone (soit aucun traitement

antalgique) et un groupe 2 où ils peuvent recevoir les trois traitements. Ils ne savent pas dans quel groupe ils sont affectés. Les médecins, eux, savent dans quel groupe est affecté chaque patient mais ne savent pas la nature du traitement réellement administré.

Au bout d'une heure, les patients traités par placebo dans le groupe 2 (susceptible de recevoir le "vrai" antalgique) présentent moins de douleurs que les patients traités par placebo du groupe 1 (ne pouvant pas recevoir de traitement antalgique).

Les auteurs ont ainsi conclu que la connaissance du traitement par les médecins et donc les attentes qui en découlent peuvent influencer l'analgésie placebo. Cette influence a l'air de s'opérer de façon non verbale par des comportements subtils conscients ou non. En effet, les soignants font probablement plus "attention" et prennent davantage soin des patients envers qui ils espèrent eux même un soulagement.

Enfin, les attentes peuvent venir aussi à leur tour moduler les mécanismes d'apprentissage. Les résultats d'une étude sur la douleur expérimentale induite par la chaleur montrent que, bien que le conditionnement puisse être suffisant pour l'analgésie au placebo, il est probable qu'il soit en partie médié par l'espérance de soulagement(120). Et nous allons voir que les interactions entre ces deux mécanismes sont nombreuses.

Les attentes sont à l'évidence importantes dans un contexte de réalité clinique, dans laquelle les patients ont des attentes explicites et implicites, tant par rapport au thérapeute que par rapport au traitement. Le rôle des attentes paraît en tout cas être central dans la médiation de l'effet placebo antalgique, et nous verrons que leur modulation est un élément clé de la réponse thérapeutique.

III.1.2. Le conditionnement

Un autre modèle explicatif de l'effet placebo est celui du conditionnement classique, dit comportementale.

Dans sa célèbre expérience, Pavlov décrit le conditionnement comportemental comme un processus par lequel un sujet (un chien) va associer une réponse déjà "programmée" (saliver), qui est normalement déclenchée par un stimulus "conditionné" (la présence de nourriture), à un stimulus "non-conditionné", c'est-à-dire à un stimulus neutre qui normalement ne déclenche aucune réponse (le son d'une cloche)(121).

On peut alors concevoir qu'une réponse initialement "non programmée" (par exemple la diminution de la douleur après administration d'un antalgique), puisse après un mécanisme d'apprentissage, devenir une réponse "conditionnée" à un stimulus, par exemple l'administration de placebo. De tels mécanismes de conditionnement ont été réalisés dans des conditions expérimentales.

Chez l'animal d'abord, il a été montré que les mécanismes de conditionnement peuvent modifier des processus biologiques inconscients tels que les sécrétions hormonales et la réponse immunitaire ; et ces travaux ont été reproduits chez l'homme(122–125).

Il a aussi été démontré que des réactions physiologiques peuvent être initiées par des mécanismes de conditionnement.

Bykov, ancien élève de Pavlov à l'institut de Leningrad, a été jusqu'à inverser des réactions physiologiques au froid et au chaud. Il a ainsi réussi à produire, par conditionnement, une vasoconstriction cutanée à la chaleur alors que cette réduction du calibre des vaisseaux est normalement une réaction au froid(126).

Etendue à la notion de placebo, cette expérience permet de supposer que les conséquences du conditionnement sur le patient ne sont pas simplement subjectives mais réellement physiologiques.

Tout comme les mécanismes d'attentes, il semble évident que des mécanismes de conditionnement inconscients s'opèrent au quotidien de façon associative.

En effet, l'expérience de soulagement après la prise d'un traitement antalgique efficace semble comme "gardé en mémoire" par l'organisme. L'expérience répétée de traitements analgésiques efficaces peut ainsi être associée à des environnements (hôpital), des personnes (médecin, infirmiers), des objets (un comprimé) ou des comportements (avaler un comprimé), qui n'ont pas de propriétés antalgiques intrinsèques et constituent en principe des stimuli neutres, du moins initialement. Par l'association répétée entre ces indices contextuels neutres et des changements dans la douleur, un conditionnement s'opère par lequel ces indices neutres sont suffisants pour déclencher une réponse analgésique.

Donc par la suite, la seule présentation des indices conditionnés est en mesure de produire une analgésie dite conditionnée, indépendamment de la présence d'un traitement actif(33). Il s'agit là d'une capacité d'adaptation des organismes vivants.

Cette notion rejoint celle du conditionnement affectif, ou évaluatif, qui réfère à un processus par lequel une réaction évaluative (comportements d'approche ou d'évitement) évoqué par un stimulus non conditionné (agréable ou désagréable) peut être transférée à un stimulus conditionné (par exemple un stimulus nociceptif), par association entre ces 2 stimuli. Cette association inconsciente, qui rentre dans le domaine des apprentissages émotionnels, peut permettre de moduler la perception douloureuse, dans le sens où il est possible de diminuer le caractère désagréable d'un stimulus douloureux (conditionné) par conditionnement évaluatif positif avec un stimulus non conditionné agréable(41).

Il a ainsi été montré que des stimuli thermiques douloureux qui ont été associés préalablement à des images déplaisantes sont jugés plus intenses que les stimuli thermiques douloureux qui ont été associés à des images neutres ou plaisantes. De plus, l'effet inhibiteur des stimuli positifs sur des perceptions désagréables paraît beaucoup plus faible que l'effet inhibiteur des stimuli négatifs sur des perceptions agréables(127).

Dans cette expérience, ce sont des images qui induisent une réponse émotionnelle, mais il est possible d'extrapoler que le placebo, de part ces représentations positives, puisse induire lui aussi une réponse émotionnelle positive, permettant de moduler à la baisse la perception de la douleur.

Il semble en tout cas que les mécanismes de conditionnement agissent de façon inconsciente. Dans une expérience évaluant ces mécanismes, des volontaires reçoivent des

stimulations électriques douloureuses sur la peau et sont exposés à une simulation d'analgésie ou d'hyperalgésie en présence d'un traitement placebo local, mais présenté comme une substance analgésique(128).

Dans la première séance (témoin), la perception de douleur est évaluée et sert de référence initiale. Dans la seconde séance (conditionnement), une crème présentée comme analgésique est appliquée au site de stimulation. Dans un premier groupe, l'intensité des stimulations est diminuée à l'insu des sujets pour simuler une expérience d'analgésie et induire ainsi un conditionnement analgésique. Dans un second groupe, l'intensité des stimulations est subrepticement augmentée pour simuler une expérience d'hyperalgésie (conditionnement hyperalgique), allant ainsi à l'encontre des suggestions d'analgésie. La diminution et l'augmentation respective des évaluations subjectives de douleur confirment l'efficacité des simulations chez les deux groupes de sujets. Enfin, dans la troisième séance (test), l'intensité des stimulations est rétablie au même niveau que celle de la première séance pour tous les sujets et l'effet de l'application de la crème est évalué à nouveau.

Tel que prédit par le modèle de conditionnement, les volontaires ayant été sujet à une simulation d'analgésie à la deuxième séance présentent une analgésie à la troisième séance alors que ceux exposés à une simulation d'hyperalgésie présentent une hyperalgésie. Ainsi, l'expérience préalable d'analgésie ou d'hyperalgésie associée au traitement lors de la simulation influence l'effet ultérieur de ce traitement.

Une généralisation de ces observations à un contexte clinique implique qu'une expérience d'analgésie efficace ou inefficace peut, par conditionnement, influencer l'expérience ultérieure d'analgésie et contribuer à augmenter ou diminuer l'efficacité thérapeutique globale.

Il faut ainsi bien voir le conditionnement et ses effets comme des phénomènes dynamiques, qui varient au cours du temps, en fonction des expériences.

Dans cette expérience, on peut même noter que l'hyperalgésie produite par conditionnement au cours de la deuxième séance chez l'un des deux groupes est suffisante pour inhiber l'effet des suggestions verbales d'analgésie. Et comme cela a aussi été montré dans une autre étude(33), cela suggère que le conditionnement a probablement un effet anti-analgésique plus puissant que l'effet pro-analgésique d'une attente liée à une suggestion d'antalgie.

L'importance du mécanisme de conditionnement a été confirmée dans une étude comparant un groupe témoin, un groupe recevant un conditionnement et des suggestions, un groupe recevant des suggestions seules, et un groupe recevant un conditionnement seul. Pris isolément, les résultats de cette étude ont montré le conditionnement comme le plus puissant parmi tous les facteurs responsables de l'effet placebo ; mais par contre, l'association des mécanismes de conditionnement et de suggestions semble potentialiser encore plus l'effet placebo(129).

Ces 2 phénomènes ont bien été mis en évidence de façon claire et dissociée par les études expérimentales de Benedetti et Amanzio, en contribuant notamment à mieux spécifier les conditions dans lesquelles l'effet du conditionnement dépend d'un changement dans les attentes de soulagement(106).

Dans une de leurs études, un premier groupe reçoit du sérum physiologique en intraveineux (IV) pendant trois jours, et reçoit l'information que le produit est un analgésique puissant. Un deuxième groupe reçoit de la morphine IV pendant deux jours, sans suggestion d'analgésie ; le troisième jour, il reçoit du sérum physiologique IV avec l'information qu'il s'agit d'un antalgique faible. Enfin, un troisième groupe reçoit de la morphine IV pendant deux jours, et du sérum physiologique IV le troisième jour, mais en ayant l'information pendant trois jours qu'il s'agit d'un antalgique puissant. Les résultats montrent que l'analgésie placebo est plus importante dans le troisième groupe qui associe conditionnement et suggestion, le premier groupe étant celui avec l'effet placebo le plus faible.

Il semble donc que la séparation entre conditionnement et attente ne soit pas si facile à établir. Ces résultats montrent à quel point la suggestion va influencer la perception de soulagement par le placebo, malgré un conditionnement analgésique identique initiale. Leur expérimentation indique aussi le rôle additif des mécanismes de conditionnement et d'attentes, en renforçant l'effet placebo analgésique.

Ainsi, l'expérience analgésique par conditionnement préalable augmente les attentes de soulagement par rapport à la simple suggestion verbale d'analgésie(129,130). Et à l'opposé, des suggestions verbales de soulagement ou d'hyperalgésie peuvent avoir un impact coïncidant avec les attentes, même après un conditionnement analgésique(131).

III.1.3. La suggestion est-elle une condition nécessaire à ces mécanismes ?

A la lecture de ces mécanismes, on se rend bien compte qu'ils paraissent sous tendus par des approches suggestives, qu'elles soient conscientes (verbales) ou inconscientes (comportementales).

La suggestion est l'une des plus anciennes théories formulées pour rendre compte de l'origine de l'effet placebo. Elle a été proposée initialement par un médecin mulhousien, Hippolyte Bernheim, en 1884, qui la définissait comme :

« un acte par lequel une idée est introduite dans le cerveau et acceptée par lui »(71).

Selon Bernheim, les phénomènes de suggestion sont fonction d'une propriété physiologique du cerveau, la suggestibilité, c'est-à-dire l'aptitude du cerveau à recevoir ou à évoquer des idées et sa tendance à les réaliser. On voit par-là que les phénomènes de suggestion sont pour ainsi dire banalisés ; ils apparaissent comme des phénomènes normaux présents dans tout comportement humain.

Si la perception extérieure comporte une part de réalité, elle englobe également une part d'interprétation faite par le cerveau de ce que nous montrent nos sens. Mais le cerveau est incapable de faire spontanément la distinction entre une représentation mentale qui concorde effectivement avec la réalité et une représentation mentale qui n'est que pure illusion. Notre comportement n'est donc pas ajusté à la réalité en soi, mais plutôt aux représentations mentales que nous avons de la réalité. Nous agissons en fonction de ce à quoi nous nous attendons : ainsi, c'est parfois notre comportement lui-même qui est la cause de la conséquence attendue. C'est la suggestion.

C'est d'ailleurs sur cette base que s'est appuyée le pharmacien Emile Coué pour mettre au point au XIX^{ème} siècle la fameuse méthode portant le même nom. Il s'agit d'une méthode d'autosuggestion censée guérir de la maladie par la simple répétition d'une phrase, afin qu'elle se mute en certitude acquise. Ce concept admet que notre subconscient est à l'origine de nos états physiques et mentaux. Dans le cadre de la maladie, on peut donc améliorer son état en imposant à son subconscient une image positive par l'intermédiaire de l'imagination : c'est la pensée positive.

Le phénomène de suggestion paraît extrêmement lié à celui de l'attente, et il est très difficile de distinguer les deux dans une analyse de comportement. Le fait de suggérer quelque chose à un sujet va forcément créer un sentiment d'attente(108).

Chen et Dworkin ont bien montré la possibilité d'un effet placebo antalgique avec la suggestion seule(132). Deux groupes de sujets reçoivent des informations les incitant à croire, ou à ne pas croire, au pouvoir analgésique de la substance qui allait leur être délivré lors de 2 séances. Pendant la première séance, les sujets reçoivent du sérum physiologique, et de l'aspirine durant la deuxième séance.

Après placebo, une analgésie est observée dans le groupe "qui croit" en la substance analgésique. En revanche, aucun effet n'a été constaté dans le groupe "qui n'y croit pas". Et après la prise d'aspirine, une analgésie plus importante a été observée dans le groupe "qui croit".

Ces résultats montrent à l'évidence les effets des suggestions verbales sur le placebo et le médicament avec principe actif. L'effet placebo paraît être induit directement en un seul essai par la suggestion verbale d'attentes de soulagement, ce qui ne paraît pas répondre au modèle de conditionnement, qui entre en jeu dans la deuxième séance.

Pour autant, nous avons vu que ces suggestions interviennent dans un contexte d'attente personnelle, déjà établie par les expériences préalables et les représentations. Ces attentes peuvent être en adéquation avec celles suggérées ; mais dans la situation inverse, et nous l'avons plus haut, l'attente ne paraît pas être le mécanisme psychologique le plus puissant pour induire une réponse placebo.

Peut-on alors déclenché des mécanismes de conditionnement sans suggestion ?

Benedetti et son équipe ont bien montré que dans certaines circonstances, le conditionnement serait le seul mécanisme en jeu(131). En s'intéressant à l'effet placebo sur des réponses hormonales, ils ont montré que des suggestions verbales d'augmentation ou de diminution des hormones n'ont aucun impact sur la sécrétion hormonale par le placebo, mais que ce processus involontaire et inconscient est par contre bien affecté par le conditionnement.

Les données scientifiques disponibles suggèrent ainsi que le conditionnement contribue à l'effet placebo directement et indépendamment des attentes dans le cas de réponses qui ne comportent pas une dimension "expérientielle". Et de part ses composantes qui la définissent, la perception de l'expérience douloureuse paraît sensible à l'addition de ces 2 mécanismes.

Alors même si la suggestion constitue un phénomène psychologique plus facile à constater qu'à expliquer, il n'en demeure pas moins, malgré la persistance de nombreuses zones d'ombre, qu'elle demeure, à ce jour, un des modèles explicatif de l'effet placebo(97).

Non indissociables et loin de s'opposer, suggestion, attente et conditionnement sont donc tout à fait complémentaires. D'ailleurs Bykov n'a-t-il pas écrit :

« Un mot peut être le stimulant puissant des plus complexes manifestations fonctionnelles. »(126).

III.1.4. Existe-t-il une personnalité placebo-répondeur ?

Fort de ces constatations, plusieurs auteurs se sont demandés s'il existe des sujets "placebos-répondeurs". Puisque le placebo n'a pas d'action en lui-même et que son pouvoir est dépendant du contexte biopsychosocial qui entoure son utilisation, il paraît possible d'envisager que certaines personnes réagissent plus au placebo que d'autres, et que donc l'effet peut être plus puissant chez eux.

La notion de "placebo-répondeurs", c'est à dire un changement produit par un placebo chez un individu (et non un groupe de sujets), a été l'objet de nombreux travaux dans les années 1960-1970, en particulier sur les traits de personnalité. On en a déduit que des personnalités plus optimistes(133) ou plus suggestibles(134) peuvent favoriser une réponse placebo, notamment l'analgésie placebo. Fisher a montré lui que la réponse placebo peut être corrélée au degré d'acquiescement du patient(135).

La personnalité anxieuse est aussi souvent citée comme facteur favorisant dans la manifestation d'un effet placebo, notamment dans les phénomènes douloureux. On connaît maintenant bien les rapports qui existent entre douleur et anxiété. Le fait de diminuer l'anxiété diminue la douleur, mais tout comme le fait de diminuer la douleur peut diminuer l'anxiété. La question soulevée est de savoir si la réduction de l'anxiété est cause ou conséquence de la réponse au placebo.

Devant les difficultés méthodologiques, on prétend aujourd'hui que toute personne peut être "placebo-répondeur" à un moment donné et "non-répondeur" dans une autre situation(136).

Selon la revue de Lasagna en 1980, 14% seulement des sujets sont des répondeurs constants, 31% des non-répondeurs constants et 55 % des répondeurs intermittents(137). La grande fréquence des sujets placebo-répondeurs intermittents semble indiquer que la réponse au placebo dépend plus de facteurs situationnels que d'une prédisposition individuelle. Tout sujet peut, un jour ou l'autre, en fonction de facteurs, de circonstances et de contexte, répondre favorablement après administration d'un placebo.

Certaines études très récentes sur la génétique semblent dégager un phénotype de la réponse placebo, le placebome(138). Il est ainsi supposé que le placebome comprend de multiples voies d'intersection qui ont des effets en amont ou en aval sur la dopamine et la fonction opioïde selon la maladie ou le trouble traité. Les voies endocannabinoïdes et sérotoninergiques semblent également être impliquées, mais les preuves sont plus limitées.

Pour les auteurs, la connaissance du placebo a le potentiel de guider le développement de nouvelles stratégies pour identifier les "répondeurs placebos" et la conception des essais cliniques. Cependant, ils reconnaissent que de nombreuses questions réglementaires, éthiques et cliniques, doivent être abordées avant que ces innovations puissent être intégrées dans le développement de médicaments et les soins cliniques.

Les données actuelles sont donc plus en faveur d'une susceptibilité au placebo qui pourrait avoir des bases neurobiologiques. Les sujets répondeurs présenteraient notamment une plus importante activation des zones et circuits cérébraux impliqués dans le "système de récompense dopaminergique" et dans les mécanismes inhibiteurs descendants.

III.2. Les mécanismes neurobiologiques

III.2.1. Le système dopaminergique

Comme la douleur est une expérience subjective, il est possible de croire que l'effet placebo est efficace uniquement pour des symptômes subjectifs. Pourtant, l'effet placebo est aussi présent pour d'autres fonctions(33).

Dans une étude chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, le niveau de dopamine en intra cérébral a été mesuré par TEP-scan(139). Les résultats ont démontré que l'administration d'un placebo induit une libération de dopamine endogène dans le striatum. Par ailleurs, on a pu constater une amélioration des symptômes moteurs dans ce contexte après la prise d'un placebo, et de façon proportionnelle au niveau de dopamine détectée.

Dans l'analyse du lien entre la douleur et le système dopaminergique, les études en TEP-scan publiées jusqu'ici suggèrent que plus l'activité de la dopamine endogène est élevée, moins les sujets ressentent la douleur (et inversement, plus l'activité dopaminergique est faible, et plus les sujets ressentent de la douleur). Certains suggèrent que ce lien entre la perception de la douleur et l'activité de la dopamine intervient par l'intermédiaire du système de la récompense.

La dopamine est un neurotransmetteur qui participe au renforcement de comportement bénéfique en procurant un plaisir par l'activation de ce système.

Ce système est indispensable à la survie, car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés. Plus précisément, le circuit de la récompense est constitué par trois composantes : affective correspondant au plaisir provoqué par la récompense, motivationnelle correspondant à la stimulation à obtenir la récompense et cognitive correspondant aux apprentissages généralement réalisés par conditionnement. On voit déjà bien là une superposition avec les composantes de la douleur.

Le circuit de la récompense décrit un réseau de connexions qui relie deux groupes de neurones, l'un situé dans l'aire tegmentale ventrale et l'autre dans le noyau accumbens. Même si le noyau accumbens joue certainement un rôle central dans le circuit de la récompense, il ne vit pas pour autant en autarcie. Il entretient d'étroites relations avec d'autres centres impliqués dans les mécanismes du plaisir, notamment trois structures du

système limbique (amygdale, hippocampe et insula), mais aussi le cortex préfrontal et l'hypothalamus.

Il a ainsi été suggéré que les attentes de soulagement constituent un facteur motivationnel, une récompense anticipée et nombreux auteurs ont évoqué l'intérêt de ce système dopaminergique dans l'analgésie placebo en repartant de la théorie de la dissonance cognitive.

L'hypothèse, reprise par Harris, présente la douleur comme une réponse à une situation dans laquelle le sujet vit de manière prolongée une absence de cohérence entre ses attentes et les retours obtenus(140). Harris illustre justement le fait que les tentatives de correction engendrées par la discordance détectée peuvent aller dans le sens d'une réduction de la douleur, comme pour un effet placebo, ou au contraire dans le sens d'une exacerbation, comme dans certaines formes de douleurs chroniques si le réajustement n'est pas adapté.

Ainsi, le changement induit par une manœuvre explicitement thérapeutique peut amener la réduction d'une douleur par la dévaluation de la discordance et l'amorçage de nouvelles hypothèses, encouragées par le traitement et son contexte.

Il a bien été montré que l'éveil de toute curiosité durant cette phase d'attente s'accompagne d'une activation du système dopaminergique(141), d'autant plus importante que l'hypothèse émise repose sur un degré d'incertitude maximal qui fait envisager 50 % de succès, comme dans les essais cliniques(142,143).

En d'autres termes, il s'agit de mettre le sujet en mesure de considérer qu'une réduction de sa douleur a une probabilité d'une chance sur deux, car quand une "récompense" est suggérée (bénéfice thérapeutique), il se produit une activation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale mésencéphale, et du cortex préfrontal qui intègre la sensation de plaisir(144).

Le renforcement de cette nouvelle hypothèse (bénéfice thérapeutique) doit impérativement être suivi par un mieux-être pour que le processus ainsi amorcé se prolonge. C'est seulement à la condition d'une amélioration, même faiblement ressentie, que l'activation dopaminergique va pouvoir jouer un rôle primordial en dévaluant l'état de discordance(44).

Il a bien été mis en évidence une activation du circuit de la récompense dans la réponse placebo analgésique.

Utilisant un agoniste des récepteurs dopaminergiques (le raclopride) dans la douleur expérimentale chez des sujets sains et avec une caméra à positron in vivo, une étude a confirmé que la capacité de réponse placebo est liée à l'activation de la dopamine dans le noyau accumbens(145). Les auteurs ont conclu que l'administration d'un placebo peut induire la libération de dopamine endogène et qu'elle fait probablement suite aux attentes de soulagement.

Proposant à ces mêmes sujets une récompense financière sous IRM fonctionnelle, il a été montré qu'il y a bien corrélation des circuits entre réponse placebo et réponse à la promesse de gain: plus la réponse du noyau accumbens à la récompense financière est importante, plus la réponse du noyau accumbens au placebo est forte.

On peut ainsi supposer que la réponse placebo va aussi dépendre de l'intégrité et de l'efficacité du système de récompense.

De plus, un lien entre système dopaminergique et opioïde a bien été montré en expérimentale. Une étude a ainsi démontré que, tout comme la dopamine, les opioïdes endogènes (dont l'enképhaline) sont activés dans le noyau accumbens après administration de placebo et donc que les deux neurotransmetteurs jouent un rôle clef dans la modulation de la réponse placebo(146).

L'hypothèse apportée est qu'une fois relâchée dans le striatum, la dopamine facilite la libération d'enképhaline(147), dont les effets antalgiques sont bien connus.

Une activation dopaminergique soudaine peut ainsi déclencher une libération d'opiacés intracérébrale susceptible de réduire la douleur.

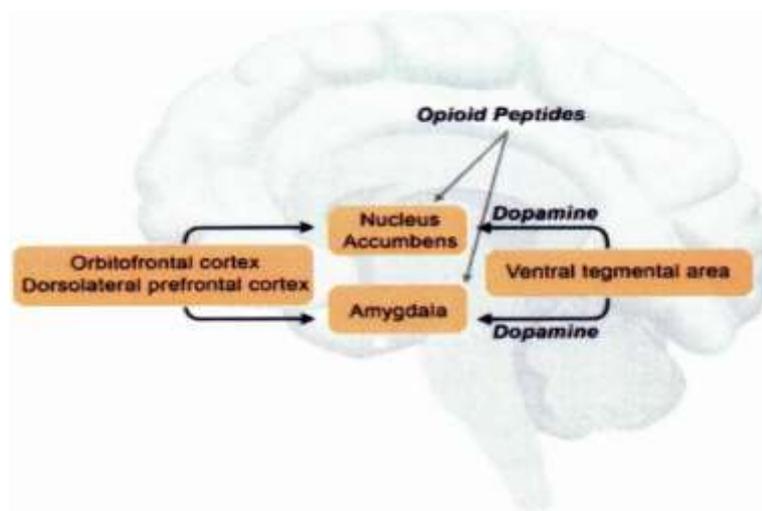


Figure 11 : Schéma simplifié du système de récompense(148)

Ainsi, le couplage étroit entre désir, satisfaction et douleur suppose une neurobiologie commune pour la douleur et le plaisir(149), confirmée par la complicité de l'activation commune des systèmes opioïde et dopaminergique. C'est finalement la réduction de la douleur qui accompagne dans certains cas l'administration d'un placebo qui lui donnerait une haute valeur de renforcement.

Le traitement placebo n'est donc pas "plaisant" en lui-même. Berridge distingue ainsi l'attribution d'une valeur plaisante à une expérience assurée par les opioïdes, de la motivation nécessaire pour l'obtenir animée par une activation dopaminergique(150). Les deux agissent ainsi comme un couple d'inséparables, l'un n'existant pas sans l'autre, le désir animant le plaisir, et s'animant en retour de l'attente d'atteindre le plaisir (plaisir consécutif à la diminution de la valeur du signal douloureux dans le cas de l'effet placebo).

On voit donc bien comment l'administration d'un placebo active à la fois la dopamine et les peptides opioïdes endogènes dans le noyau accumbens, ce qui suggère une implication des mécanismes de récompense dans l'effet placebo analgésique(144,145).

III.2.2. Le système des opioïdes endogènes

Dans les années 1970, la découverte successive de récepteurs spécifiques aux opioïdes puis des endorphines a permis d'expliquer une partie du versant biologique de la réponse placebo analgésique.

Les endorphines (de l'abréviation *endogenous morphine*, morphine endogène) sont des neuropeptides opioïdes endogènes, c'est-à-dire des peptides agissant comme un neurotransmetteur sur les mêmes récepteurs que les opiacés sans toutefois être chimiquement apparenté aux composés de l'opium. Elles sont secrétées par certaines cellules du système nerveux central en cas d'activité physique intense, de stress ou encore de douleur.

On en connaît à ce jour plus d'une vingtaine de représentants, dont les enképhalines qui sont les premières à avoir été identifiées. Des études ont même montré que les enképhalines ont une efficacité pharmacologique supérieure à la morphine, mais leur effet est extrêmement bref du fait d'un catabolisme enzymatique très efficace(151).

Le système opioïde endogène est localisé au niveau des voies de conduction de la douleur depuis les nocicepteurs périphériques, la moelle épinière, en particulier la corne dorsale, et jusqu'aux structures cérébrales impliquées dans le contrôle sensitif et émotionnel de la douleur(152). On le retrouve aussi dans le système limbique ou l'appareil digestif.

Les endorphines agissent en se fixant sur les mêmes récepteurs membranaires des cellules nerveuses que la morphine, notamment les récepteurs μ -opioïdes. Comme les opiacés, et en particulier la morphine, elles ont une capacité analgésique et procurent une sensation de bien-être voire d'euphorie.

La neurobiologie du placebo est donc née lorsque certains auteurs ont découvert que l'analgésie au placebo est médiée par des opioïdes endogènes. Cette affirmation provient de l'observation que la naloxone, antagoniste opioïde, peut inverser l'analgésie placebo.

La première étude dans ce sens a été réalisée par Levine et al en 1978. Ils ont étudié, en double insu, les effets d'un placebo puis de la naloxone sur une douleur post-extraction dentaire(153). Cette étude a fourni la première preuve pharmacologique de l'implication d'un système opioïde endogène dans cet effet, en montrant la réversibilité d'une analgésie placebo postopératoire après la prise d'un placebo par l'administration de naloxone.

Dans cette étude, deux heures après une extraction dentaire, les patients reçoivent une injection de placebo, et leur douleur est évaluée quelques minutes après par une EVA. Les patients sont alors séparés en 2 groupes, en fonction de l'intensité de leur réponse antalgique au placebo (placebos répondeurs ou non-répondeurs). Chaque groupe reçoit ensuite trois heures après l'extraction soit une injection de placebo, soit une injection de naloxone, et une EVA est de nouveau réalisée.

L'administration de naloxone a ainsi provoqué une hyperalgésie chez les placebos répondeurs, mais pas chez les non-répondeurs. L'hypothèse formulée est que l'administration d'un placebo peut entraîner une libération d'endorphines, qui favorise une réponse placebo analgésique, et que des phénomènes psychologiques comme l'attente sont susceptibles de moduler cet effet neurobiologique.

Mettant ainsi en relation un phénomène considéré comme "psychogène", l'effet placebo, et la libération d'opioïdes endogènes, ce travail a connu un retentissement considérable. Cependant, cette étude n'indique pas si la naloxone et le placebo exercent leurs effets par des mécanismes communs ou séparés.

En effet, l'endorphine comme tous les dérivés et substances proches dans leur action de la morphine, a une activité antidépresseur, c'est-à-dire qui a pour effet de diminuer l'activité cérébrale et la perception désagréable de l'environnement, et donc de diminuer sa perception de la douleur. On sait d'ailleurs que les enképhalines exercent leur activité antidépresseur au niveau du système limbique(154).

Une autre étude propose quant à elle une organisation précise et somatotopique du système opioïde endogène lorsqu'il est stimulé par une procédure placebo. Une injection de naloxone donnée à l'insu des sujets peut ainsi bloquer la réponse placebo localisée, après application d'une crème placebo sur une partie du corps(155). Ces résultats impliquent donc que les endorphines peuvent être activées et diminuer la douleur localement, et non de façon diffuse, en réponse à un placebo appliqué sur une partie du corps.

On peut alors supposer que le simple fait d'administrer un médicament (actif ou non) et d'attendre un bénéfice conduit l'esprit à agir sur certaines structures cérébrales pour accélérer la sécrétion d'endorphines. Lipman et al. en 1990 ont d'ailleurs montré que les patients qui ont répondu positivement au placebo administré en intrathécal ont des concentrations plus élevées d'endorphines dans leur liquide céphalo-rachidien, que les sujets non répondeurs(156).

La prise d'un placebo paraît capable d'induire la production endogène d'endorphines, qui participe à l'intensité de l'analgésie placebo probablement par des mécanismes d'attente.

Mais l'effet placebo analgésique ne semble pas reposer uniquement sur ces mécanismes. Dans certaines études sur l'analgésie placebo postopératoire, cet effet n'est que partiellement supprimée suite à l'administration de naloxone.

En 1983, Richard Gracely montre que l'antalgie produite par le placebo peut exister après inhibition des endorphines par la naloxone(157). Après une chirurgie dentaire, des patients reçoivent d'abord de la naloxone à leur insu, puis du fentanyl ou un placebo explicitement. Les résultats ont montré que l'effet analgésique du fentanyl est antagonisé par la naloxone mais pas celui du placebo. L'effet placebo peut donc se manifester après blocage des systèmes opioïdes endogènes, ce qui implique d'autres mécanismes, probablement non opioïde.

Le conditionnement a lui aussi été étudié pour évaluer ces retentissements neurobiologiques dans les phénomènes douloureux. Dans une étude, Grevert montre que la naloxone seule n'a aucun effet significatif sur les douleurs expérimentales en l'absence de placebo(158). Par contre, l'inversion partielle de l'effet placebo antalgique par la naloxone se développe progressivement au cours des expérimentations successives, réalisées à une semaine d'intervalle, ce qui milite en faveur d'un mécanisme de conditionnement, avec à ce niveau une médiation probable par les opioïdes endogènes.

Les principaux médiateurs psychologiques de l'effet placebo que sont l'attente et le conditionnement sont donc capables de moduler des effets neurobiologiques par l'intermédiaire du système opioïde endogène.

Toutefois, le type de conditionnement semble moduler lui aussi la réponse de l'effet placebo à la naloxone, montrant que celui-ci ne se résume pas non plus à la mise en jeu de mécanismes opioïdes endogènes(106).

Dans une étude, on utilise la naloxone pour déterminer l'implication des endorphines dans l'analgésie placebo observée. Les suggestions verbales d'analgésie, amenant des attentes de soulagement, semblent bien déclencher une réponse des opioïdes endogènes puisque l'analgésie est bloquée par l'injection de naloxone. Par contre, l'analgésie placebo observée à la suite d'un conditionnement ne paraît pas toujours impliquer ce système naturel de diminution de la douleur.

En effet, lorsque le conditionnement est effectué avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (le ketorolac), la naloxone ne bloque pas la réponse placebo. Le conditionnement par morphine peut quant à lui être bloqué par la naloxone, ce qui suggère des effets neurochimiques différents selon le mécanisme de l'agent actif qui a servi au conditionnement, avec des mécanismes opioïdes ou non opioïdes en fonction des circonstances. Le conditionnement est capable d'activer des sous-systèmes spécifiques.

On ne sait finalement que peu de choses sur le composant non opioïde de l'effet placebo. Certaines études montrent des mécanismes non opioïdes en fonction de la procédure appliquée pour induire la réponse analgésique placebo(158). L'intervention d'autres neuromédiateurs tels que la sérotonine, ainsi que celle de plusieurs systèmes hormonaux(GH, cortisol) a pu être établie dans différents modèles expérimentaux (106,157,159).

D'autres résultats suggèrent également que le système endocannabinoïde joue un rôle central dans l'analgésie au placebo dans les circonstances où le système opioïde n'est pas impliqué. Une étude de Benedetti montre qu'un antagoniste spécifique des récepteurs cannabinoïdes bloque les réponses analgésiques non opioïdes au placebo, mais n'a aucun effet sur les réponses au placebo des opioïdes(160).

La contribution des endocannabinoïdes à l'effet placebo pourrait être exploitée, surtout quand on connaît la possibilité d'un effet analgésique additif avec les opioïdes qui peut mener à diminuer les doses de ces derniers et ainsi obtenir moins d'effets secondaires(161).

Les attentes, le conditionnement et les systèmes neurochimiques qu'ils déclenchent ont aussi des impacts neurophysiologiques potentiels à plusieurs niveaux du système nerveux.

Il a été démontré que la libération d'endorphines secondaires à l'administration d'un placebo a un effet non seulement au niveau du soulagement de la douleur, mais également au niveau respiratoire et cardiaque(162,163). L'analgésie placebo est ainsi accompagnée d'une diminution des réponses du système nerveux sympathique (dépression respiratoire et bradycardie), au même titre qu'un traitement opioïde, même si il n'est pas clair pour l'instant si cet effet est consécutif à la diminution de la douleur ou à l'impact physiologique direct des opioïdes endogènes. Dans ces études, les effets respiratoires et cardiaques sont en tout cas réversibles sous naloxone.

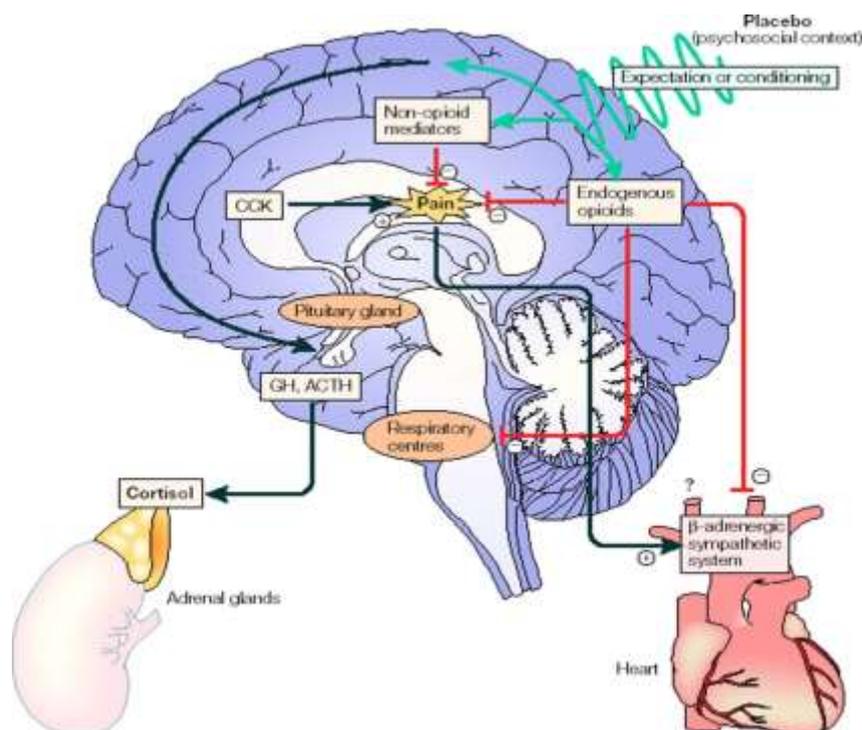


Figure 12 : Les différents mécanismes biologiques à l'œuvre dans l'effet placebo analgésique.(159)

L'effet placebo analgésique peut être donc spécifique dans ces mécanismes et mobiliser des médiateurs neurochimiques différents en fonction de chacun. Mais depuis plusieurs années, il a été proposé que la cholécystikinin (CCK), neurotransmetteur impliqué dans la modulation du message nociceptif au niveau central, joue aussi un rôle(164).

La CCK est le peptide le plus abondant dans le cortex cérébral, mais sa distribution dans l'ensemble du système nerveux central est très large et concerne notamment les structures limbiques, l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, le thalamus et la moelle épinière(165). La CCK est un antagoniste des opioïdes, c'est-à-dire qu'elle peut inhiber l'action des opioïdes.

Il existe des interactions complexes entre la CCK et les neuromédiateurs excitateurs dans la transmission de la douleur (dopamine, sérotonine, GABA, glutamate...). Des études ont en effet montré une régulation de la libération de CCK par ces peptides et inversement.

Mais l'interaction avec les peptides opioïdes endogènes est sans doute la mieux étudiée. On note une colocalisation très nette entre CCK et opioïdes endogènes dans les principales structures impliquées dans la nociception: le cortex, le noyau accumbens, le thalamus, la substance grise peri-aqueducule, la corne postérieure de la moelle et les ganglions des racines dorsales. C'est ainsi que l'on a pu qualifier le système CCK-ergique de système anti-opioïdérique(166,167).

C'est à partir de ses découvertes qu'on a pu mettre en évidence que la réponse placebo peut être analgésique ou hyperalgésique. En effet, une étude indique bien que si un sujet est informé que la substance inefficace est un médicament hyperalgésique, une augmentation de la douleur peut survenir(168). Ces résultats ont montré que la suggestion verbale d'une

diminution de la douleur active la neurotransmission d'opioïdes endogènes alors que la suggestion d'une intensification de la douleur active les récepteurs de la cholécystokinine, antagoniste des opioïdes.

Sur la base de la découverte de l'action anti-opioïde du neuropeptide cholécystokinine, des études ont démontré qu'en antagonisant l'action anti-opioïde de la cholécystokinine par un inhibiteur de ses récepteurs (le proglumide) pendant une procédure placebo, une potentialisation des systèmes opioïdes endogènes peut être obtenue(169). L'analgésie des opioïdes exogènes paraît aussi être potentialiser par le proglumide. Ainsi, le blocage des récepteurs de la CCK potentialise la réponse analgésique placebo, suggérant ainsi un rôle inhibiteur de la cholécystokinine dans l'analgésie placebo par les opioïdes endogènes.

C'est dans une importante étude de Benedetti que le rôle de la CCK dans la réponse antalgique au placebo a été le mieux montré (170). 340 volontaires sains sont soumis à une douleur ischémique expérimentale et sont ensuite répartis dans plusieurs groupes avec des protocoles différents (sérum physiologique, naloxone, proglumide à différents dosages) en administration "ouverte" ou "cachée", avec ou non une prémédication quinze minutes au préalable par un placebo (sérum physiologique), incluant ainsi un groupe non traité.

Les résultats de l'étude montrent que la proglumide à n'importe quel dosage soulage mieux que le placebo, et de plus, que le placebo soulage mieux que l'absence de traitement. Ils montrent aussi que l'effet antalgique du proglumide est plus important avec une prémédication par un placebo et qu'on retrouve une réduction partielle de l'analgésie placebo par la naloxone dans cette condition.

Cette étude confirme bien la participation du système opioïde endogène dans l'analgésie placebo, mais ils montrent aussi que l'action des opioïdes endogènes est potentialisé par le proglumide.

Pourtant, il est important de constater que la potentialisation du placebo par le proglumide n'a été observée que chez les répondants au placebo. De plus, le proglumide n'a pas eu d'effet sur la douleur expérimentale ischémique, mais sur la perception de la douleur suite à l'administration d'un placebo. Enfin, le proglumide, qui s'est avéré efficace en injection "ouverte", ne l'est plus en injection "cachée". Cela suggère que l'activation d'un système opiacé endogène est une condition nécessaire à l'action du proglumide.

La réponse placebo analgésique serait donc le résultat d'un équilibre entre les opioïdes endogènes et les CCK endogènes(171). Il est probable que ces interactions concernent l'ensemble des voies de la douleur mais le nucleus accumbens et la corne dorsale apparaissent toutefois comme des lieux privilégiés de régulation(172,173).

Pour certains auteurs, l'activation de récepteurs opioïdes peut induire la libération de CCK aux niveaux spinal et/ou supra spinal(174). Ces faits suggèrent que le système opioïdurgique tout en contrôlant la nociception active le système CCK-ergique afin d'assurer son propre contrôle.

Ces données biologiques confirment la complexité de la mise en jeu de l'effet placebo, ainsi que le rôle prédominant du système opioïde endogène, équilibré physiologiquement par le système CCK endogène, et le rôle complémentaire du système dopaminergique, en particulier dans les phénomènes d'attente et d'anticipation.

III.2.3. L'implication des structures cérébrales prouvées par l'imagerie

Les différents travaux en imagerie fonctionnelle se sont intéressés en premier lieu aux régions cérébrales pouvant intervenir dans l'effet placebo(175–178).

En 2002, Petrovic montre que chez des sujets sains soumis à une douleur expérimentale, le placebo entraîne une activation du cortex cingulaire antérieur, visible au TEP-Scan, similaire au morphinique(175). Ainsi, l'imagerie par émission de positrons a démontré que le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur sont activés lors d'une analgésie placebo, et que ces activités sont similaires à celles produites par la prise d'un opioïde. De plus, une corrélation entre l'activité du cortex cingulaire antérieur et celle du tronc cérébral, deux structures-clés du système inhibiteur descendant de la douleur, a été observée spécifiquement pendant la condition d'analgésie placebo.

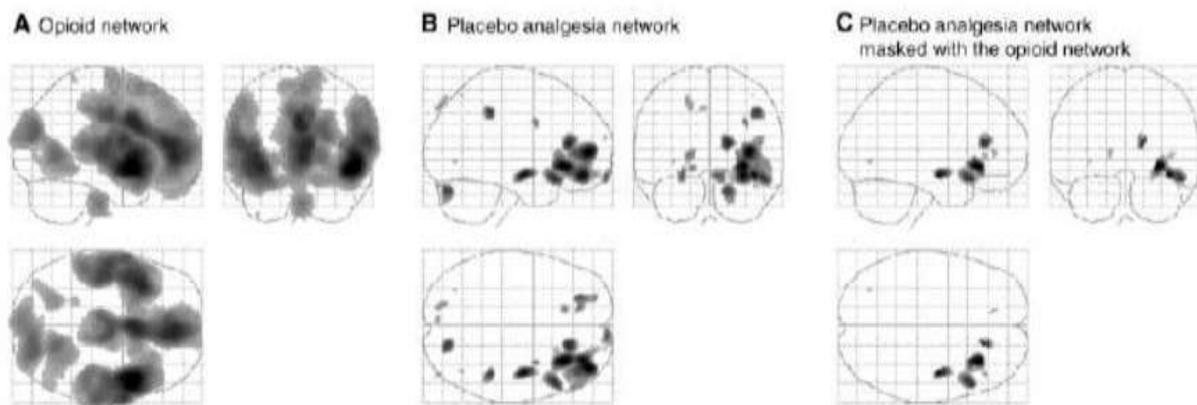


Figure 13 : TEP-scan durant une stimulation douloureuse : l'administration de placebo et de morphinique mettent en jeu des réseaux neuronaux communs(175).

Une autre étude d'imagerie cérébrale par PET-Scan a justement permis de comparer les mécanismes neuronaux impliqués dans l'analgésie placebo et l'analgésie après l'administration d'un opioïde, le remifentanil (170).

Des volontaires sont soumis à des stimulations nociceptives sur la main et ils reçoivent du remifentanil en IV dans une condition et un placebo (solution saline) avec des suggestions d'analgésie dans l'autre. Malgré une variabilité interindividuelle importante dans la réponse placebo, on rapporte que la plupart des participants ont ressenti une diminution importante de la douleur à la suite de l'injection du placebo. Dans cette condition d'analgésie, on a observé une activation de la partie rostrale du cortex cingulaire antérieur, une zone riche en récepteurs opioïdes.

Les sujets présentant la réponse placebo la plus importante ont présenté également une réponse plus importante au remifentanil, correspondant avec l'hypothèse d'une superposition dans les mécanismes d'action impliquée dans l'analgésie placebo. De plus,

cette activation était corrélée à une activation du tronc cérébral, en accord avec l'hypothèse d'une activation des mécanismes descendants de contrôle de la douleur dans l'analgésie placebo.

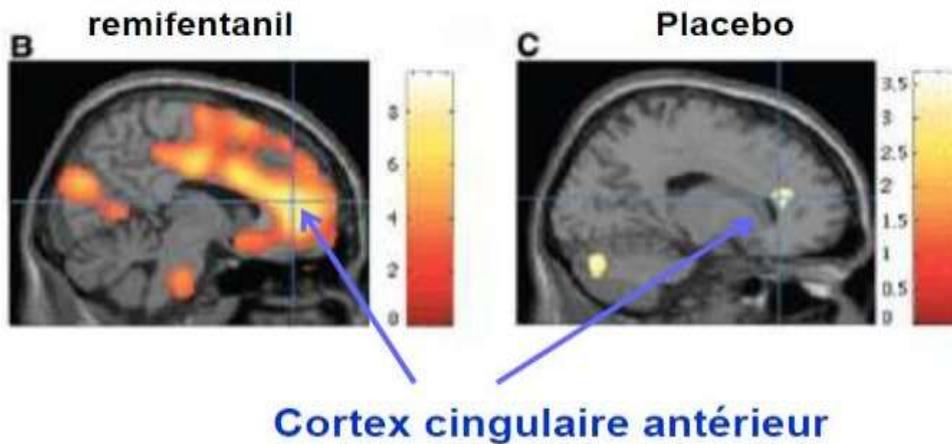


Figure 14 : Action cérébrale du remifentanyl et du placebo analysé par TEP-scan(170).

La neuroimagerie combinée avec l'injection de traceurs radioactifs ou des manipulations pharmacologiques a montré que l'analgésie placebo implique des récepteurs μ -opioïdes dans différentes régions cérébrales, dont le cortex préfrontal, la matière grise périaqueducale, et l'amygdale. L'intensité de cette activité est corrélée avec les changements dans la perception douloureuse(179,180).

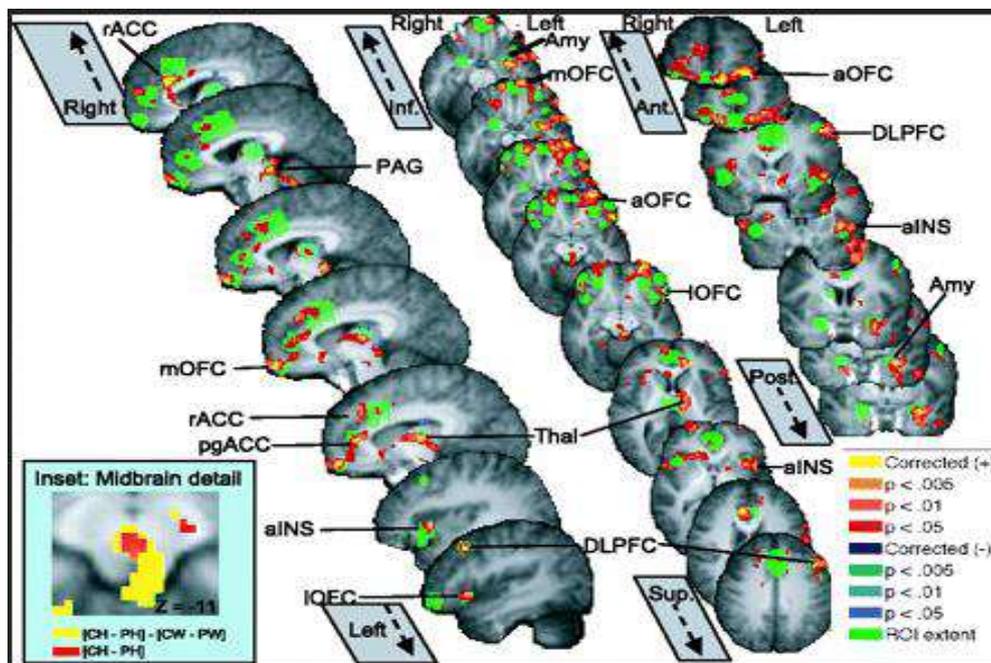


Figure 15 : Images d'IRM montrant les nombreuses régions d'intérêt activées au cours d'un effet placebo analgésique(180)

Le rôle du système opioïde endogène dans l'analgésie induite par un placebo paraît donc bien établi, d'autant qu'une étude de Wager, confirme les résultats précédents en montrant la fonctionnalité neuro-anatomique de ce système(176).

Cette étude s'est déroulée en deux parties : la première se déroule chez 24 volontaires sains, informés de leur participation à un essai qui étudie la réaction du cerveau à une nouvelle crème antalgique. Ils sont ainsi soumis à des chocs électriques sur le poignet droit sur lequel est appliqué une crème soit dite antalgique et n'étant en fait qu'un placebo, soit présentée comme n'ayant aucune propriété antalgique. L'étude est faite par IRM fonctionnelle et les auteurs ont trouvé une réduction de l'activation des zones cérébrales contrôlant la douleur (thalamus, cortex sensitif et moteur, insula, cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal ventro-latéral) par le placebo présenté comme antalgique.

Dans la seconde partie de l'étude, selon une méthodologie similaire chez 23 patients, où le stimulus douloureux électrique est remplacé par un stimulus douloureux thermique, les auteurs montrent que le placebo produit une activation du cortex préfrontal en rapport avec les attentes des patients, associée à une réduction de l'activité dans le thalamus, l'insula, et le cortex cingulaire antérieur, régions impliquées dans la nociception, pendant la période d'anticipation d'un stimulus douloureux.

L'attente d'un stimulus, douloureux ou négatif, amplifie le désagrément éprouvé par stimulation thermique inoffensive et ce constat d'hyperalgie subjective s'accompagne d'une activation accrue dans le cortex cingulaire antérieur et l'insula (181).

Il semble donc bien que les mécanismes d'attente déclenchent l'activation du système opioïde endogène au niveau des structures cérébrales d'intégration de la douleur, et notamment après intégration corticale.

Une étude s'est intéressé plus spécifiquement à l'effet des attentes sur l'activation de certaines régions cérébrales associées à la douleur(182). Dans cette étude, il y est conclu que l'activation de la région rostrale du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral est associée aux attentes de soulagement et déclenchent des mécanismes inhibiteurs descendants qui modulent l'activité nociceptive. De plus, cette étude confirme une baisse proportionnelle à l'analgésie placebo de l'activité de plusieurs structures corticales impliquées dans l'expérience de la douleur.

Zubieta (179) a aussi cherché à explorer les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'effet placebo et notamment l'effet des attentes. Il a utilisé le PET-scan dans un modèle de douleur (solution hypertonique injectée en intramusculaire continue dans le masséter) chez des volontaires. Dans son étude, une attente de soulagement élevée est corrélée avec l'activation du cortex préfrontale dorsolatérale et la région rostrale du cortex cingulaire antérieur, la partie antérieure de l'insula et du noyau accumbens, démontrant lui aussi l'implication du système opioïde endogène dans l'attente.

Dans une autre étude, plus l'intensité douloureuse attendue croît, plus l'activation augmente dans le thalamus, l'insula, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur. Inversement, l'attente d'une douleur réduite diminue l'activation de ces mêmes zones cérébrales concernées(183). De même, l'intensité de la douleur anticipée modifie l'intensité douloureuse perçue ainsi que l'activation des diverses zones cérébrales concernées(184).

L'attente d'un effet favorable et les suggestions d'un tel effet créent donc chez certains individus une modification de la réponse corticale et sous-corticale des structures en lien

avec la perception de la douleur à une stimulation douloureuse, entraînant la libération entre autre d'endorphines.

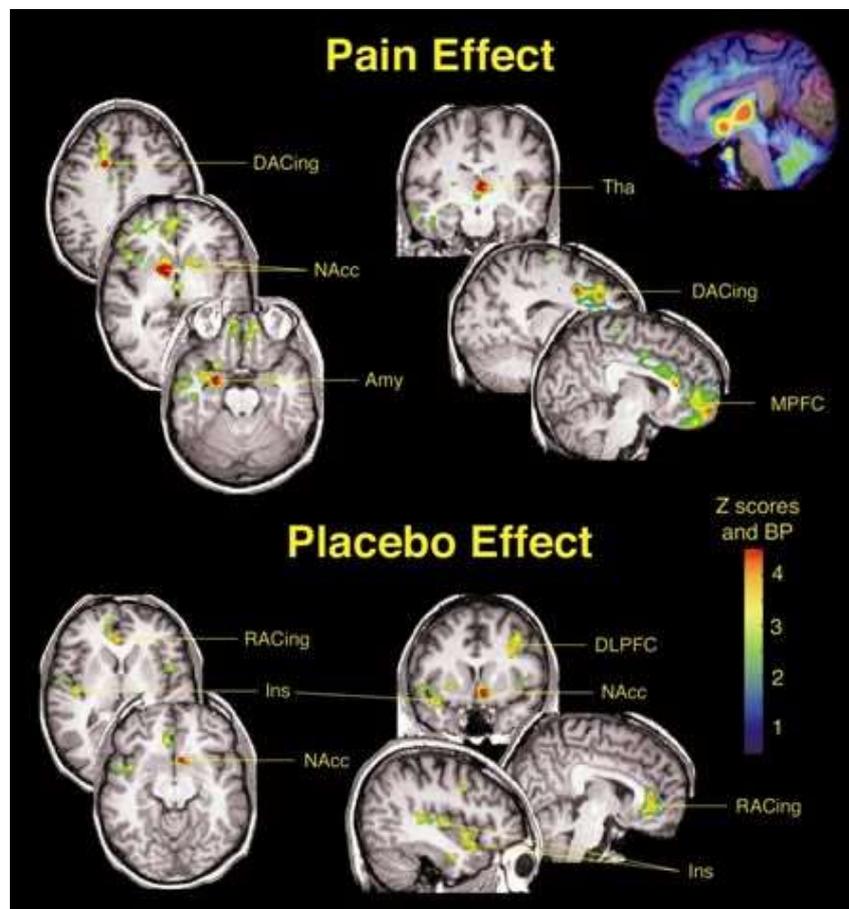


Figure 16 : Les différences d'activation des structures cérébrales entre la perception de la douleur et l'effet placebo(179).

Le développement des techniques d'imagerie avec une meilleure résolution a permis de mieux préciser les structures impliquées dans l'analgésie placebo. Ainsi, l'activation de l'hypothalamus, de la matière grise périaqueducule et de la région bulbaire rostro-ventrale a été montrée pendant une analgésie placebo(185). De plus, de hautes doses de naloxone, inhibant la transmission opioïde endogène, suppriment la corrélation fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieure et la matière grise périaqueducule, et cette diminution de connectivité est liée à la réduction de l'effet placebo rapportée par les participants(185).

Une diminution de l'activité dans la corne postérieure de la moelle épinière a été aussi démontrée lors de l'analgésie placebo, offrant une image du dernier relais du circuit inhibiteur descendant de la douleur(186).

Toutes ces études suggèrent en tout cas un rôle prépondérant du cortex préfrontal dans l'attente d'une analgésie et dans l'activation du circuit inhibiteur descendant qui donne une explication supplémentaire dans l'effet placebo analgésique.

C'est par l'intermédiaire de la stimulation magnétique transcrânienne, qui consiste à appliquer des courants électromagnétiques à la surface du crâne, que le rôle du cortex préfrontal a été identifié. Cette stimulation permet d'inhiber de manière sélective et transitoire l'activité d'une région corticale. De nombreuses aires cérébrales impliquées dans l'effet placebo analgésique sont trop éloignées de la surface du crâne ou trop petites pour être inhibées sélectivement par cette procédure. Cependant, l'application au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral peut empêcher des volontaires sains de bénéficier d'une analgésie placebo(187).

Ceci a potentiellement une implication clinique importante. En effet, de nombreux patients, suite à une démence, un accident vasculaire cérébral, ou une autre pathologie, souffrent d'une dysfonction du cortex préfrontal, et ainsi d'une diminution de la connectivité avec le reste du cerveau.

Des patients souffrant d'une forme frontale de la maladie d'Alzheimer ont été comparés à d'autres patients sans atteinte préfrontale. Cette étude a démontré que le groupe de patients Alzheimer ne ressent pas la différence attendue entre l'application d'un anesthésique local à leur insu et la même antalgie accompagnée d'un rituel médical(188). Ceci suggère que ces patients n'arrivent pas à anticiper le soulagement à venir, et donc à bénéficier de l'effet placebo analgésique par perte de l'attente et des mécanismes endogènes initiés. La conséquence est que ces patients peuvent avoir besoin d'une antalgie pharmacologique plus importante.

Les études par neuroimagerie d'analgésie placebo sur des patients souffrant de douleurs chroniques sont rares, et restent à mener dans des populations soigneusement caractérisées. En effet, certains patients souffrant de douleurs chroniques présentent des modifications neuroanatomiques, notamment au niveau préfrontal, et il semble que ceci soit une conséquence de la douleur persistante(189) par plasticité neuronale. Une dysfonction frontale peut potentiellement contribuer au maintien de réponses douloureuses ou à une capacité diminuée à bénéficier de l'effet placebo analgésique.

Ces données neurobiologiques nous apportent donc des informations importantes quant aux mécanismes qui sont à l'œuvre une fois le message nociceptif intégré sur le plan cortical. Même si les mécanismes sont complexes, quelques notions sont bien établies :

- * l'activation des mêmes aires cérébrales lors de l'injection de placebo ou d'opioïdes,
- * l'activation du système opioïde endogène contrôlant la douleur durant l'analgésie placebo,
- * l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants lors de l'analgésie placebo,
- * l'activation des aires sensorielles, affectives et cognitives, au cours de l'analgésie placebo,
- * l'activation du cortex préfrontal lors de l'anticipation analgésique induite par le placebo.

Toutes ces études confirment que l'analgésie placebo produit des effets tangibles sur les réponses physiologiques normalement associées à la douleur, tant au niveau périphérique qu'au niveau du système nerveux central.

IV. Implication de l'effet placebo antalgique en pratique clinique

Devant des sensations désagréables telles que la faim, le froid ou la douleur, dans les premiers instants de sa vie, l'enfant a fait l'expérience que seul un tiers (en l'occurrence ses parents) pouvait le soulager, l'apaiser, donner un sens à ces sensations et dès lors susciter en lui des attentes de soulagement. Seul ce tiers peut lui donner l'espoir d'un soulagement.

C'est de cette association initiale, renforcée par l'utilisation occasionnelle de thérapeutiques culturellement déterminées, qu'est probablement apparue la nécessité de recourir à un soignant et à une thérapeutique donnée pour lutter contre le mal et garder espoir.

Pour résumer, la thérapeutique se comporte comme un "signal" de guérison. Elle est ainsi inévitablement porteuse de sens et d'espoir. Elle induit un sentiment de contrôle, d'auto-efficacité, des modifications de comportements, des changements d'état émotionnel ainsi que des modifications biologiques conditionnées ou non. Le placebo, s'il est présenté comme une thérapeutique, est alors le support de ces effets. Il est bien inerte d'un point de vue pharmacodynamique, mais il ne l'est pas quand il s'inscrit dans l'acte thérapeutique qui concerne avant tout l'existence d'un homme malade(54).

S'interroger sur le placebo implique donc la prise en compte des variables psychologiques et sociologiques à l'œuvre dans la relation au médecin et à son institution, soit toutes les situations d'interaction entre un médecin, un traitement et un patient, dans la pratique comme la recherche en clinique(190).

L'existence de l'effet placebo semble ainsi valider le modèle biopsychosocial appliquée à la thérapeutique(191).

Sur le plan théorique, il s'agit "d'une représentation de l'être humain dans laquelle les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux sont considérés comme participant simultanément au maintien de la santé ou au développement de la maladie" (192). Cet ensemble d'hypothèses explicatives de la santé considère facteurs biologiques, psychologiques et sociaux sur un pied d'égalité, dans un système de causalités complexes, multiples et circulaires.

Le terme "psychologique" réfère ici essentiellement à des processus cognitifs, émotionnels et comportementaux normaux, relevant entre autres de l'interprétation des symptômes par le sujet, et non à des aspects psychopathologiques.

Sur le plan clinique, un critère important d'un bon fonctionnement biopsychosocial est ainsi une réelle intégration des diverses perspectives, qui implique que les dimensions biologique, psychologique et sociale soient abordées de manière simultanée, avec une véritable participation active du patient, afin de connaître ses croyances et ses attentes.

L'analyse de ces facteurs rejoint la modélisation à quatre niveaux de Doise dans la recherche expérimentale sur l'homme(193). Doise distingue quatre niveaux d'analyse des situations d'interaction sociale : intra-individuel (attitude et comportement d'un individu vis-à-vis de son environnement social), inter-individuel (relations entre individus), positionnel (attitude et comportement en se référant à la position sociale et au rôle de l'individu) et le niveau idéologique (analyse des idéologies, des systèmes de croyances et de représentations).

Plusieurs facteurs semblent donc dépendre du patient, de l'objet thérapeutique ou du thérapeute peuvent être impliqués dans l'effet analgésique placebo. Ces facteurs interactifs permettent de mieux comprendre la variabilité de l'effet du placebo constatée chez un même patient (55).

IV.1. Le malade et sa maladie douloureuse

Il est intéressant dans un premier temps d'évaluer la possibilité de modulation de l'effet placebo antalgique en fonction de chaque individu.

Nous avons déjà vu que plusieurs études ont essayé de distinguer des traits de caractère communs aux patients les plus sensibles à l'effet placebo, essayant de les catégoriser en placebos répondeurs. Cette discussion faisait surtout suite aux essais cliniques, et à la nécessité de distinguer les sujets les plus sensibles à l'effet placebo, et ainsi les éliminer des essais pour ne pas interférer dans les résultats.

Mais peu de critères communs à tous les placebos répondeurs ont été retrouvés, chacun de nous pouvant l'être finalement plus ou moins dans un contexte donné en fonction de beaucoup de paramètres.

Un élément crucial de la réponse placebo est le contexte signifiant lié à la prescription ou l'administration d'un placebo. En d'autres termes, les substances et les traitements produisent leurs effets par leur signification. Le contexte de soins a ainsi une signification qui produit des attentes qui à leur tour influencent l'expérience et le comportement.

D'après Moerman(194), le terme effet placebo détourne finalement notre regard de ce qui est vraiment important (le contexte signifiant), et le dirige vers ce qui ne l'est pas (les pilules inactives et, en général, les traitements médicaux inactifs). Si l'on prend en compte ces considérations, l'effet placebo est donc un bon modèle pour étudier plusieurs aspects du contexte qui entoure tout traitement médical.

IV.1.1. Un contexte prédéterminé favorisant des attentes

Dans un premier temps, le contexte collectif peut potentialiser un effet placebo. La coprésence de personnes élève la tension générale et favorise l'émission d'une réponse comportementale dominante dans le groupe alors qu'en situation individuelle la réponse est plus personnelle. A ce titre, la collectivité peut moduler la réponse à un traitement.

C'est un principe que l'on retrouve à travers cette expérience : de jeunes élèves policiers sur le point d'assister à leur première autopsie, habituellement anxiogène, sont avertis qu'un médicament destiné à lutter contre cette anxiété, en l'occurrence un β -bloquant, va leur être distribué ou non avec un jus d'orange(195). Séparés par tirage au sort en quatre groupes (un comprimé de bêta bloquant, un comprimé de placebo, pas de comprimé mais le β -bloquant dissous dans le jus d'orange, jus d'orange sans rien), ils assistent alors à l'autopsie puis répondent à un questionnaire destiné à évaluer leur niveau d'anxiété.

Les policiers sous placebo voient diminuer leur anxiété de façon identique aux groupes sous traitement actif, en comprimé ou en dilution. Il est probable que l'aspect "initiatique" de cette situation, le contexte collectif de passation du questionnaire et la pression normative ont favorisé l'émission de déclaration d'anxiété faible.

En tant que réponse "dominante" dans ce contexte collectif, cela peut justifier l'absence de différence entre le groupe sous traitement actif et le groupe sous placebo, la pression normative du contexte devenant équivalente à l'effet de l'anxiolytique(190).

Dans une autre étude, on a évalué la suggestion d'une émotion à un sujet recevant une injection d'épinéphrine en aveugle, et les répercussions aux autres membres du groupe(196). Cette émotion lui est suggérée par le contexte de la recherche : la colère de devoir remplir un long questionnaire, ou la joie de faire des avions en papier ou de lancer des boulettes de papier dans une corbeille. Les résultats vont ainsi montrer que le sujet ayant bénéficié de suggestion est capable de transférer aux autres participants de la recherche, sans suggestion et dans les mêmes conditions que lui, cette émotion qui viendra colorer l'activation physiologique due au produit injecté chez les participants.

On peut donc penser que la réponse au placebo varie en fonction du contexte collectif, tout comme les patients de Mesmer ont réagi exagérément devant leur auditoire.

Dans un deuxième temps, le contexte thérapeutique a lui aussi son influence. Le lieu du traitement et les attitudes des intervenants dans le milieu où vit le patient peuvent majorer ou minorer l'effet placebo. Pour un même traitement appliqué à des patients hospitalisés ou en ambulatoire, l'effet placebo se révèle souvent supérieur chez les patients hospitalisés(55).

Plusieurs raisons peuvent être à l'origine de cette différence: la conviction du patient d'être mieux exploré et de recevoir des thérapies plus puissantes à l'hôpital qu'en ville, la présence d'une technicité adaptée, un soutien thérapeutique continu de la part des soignants qui le rassurent sur sa maladie.

L'éloignement du patient vis-à-vis de ses difficultés socio-familiales est aussi un facteur qui peut influencer sa perception de la douleur.

C'est ainsi que le contact avec d'autres patients suivant le même traitement, les convictions des familles, du personnel médical ou paramédical sur le bien-fondé ou le caractère puissant ou non du traitement prescrit peuvent renforcer, atténuer, voire inverser la confiance du patient en son traitement et en modifier le résultat.

Le contexte de soins qui entoure un traitement est donc constitué de beaucoup d'indices reliés à la perception de la douleur qui pourront venir la moduler à leur tour en fonction des préconditionnements préalables.

C'est dans ce contexte que la conviction du patient de recevoir ou non un traitement actif, induite par sa culture, ses expériences personnelles, celles de son entourage, ou celles véhiculées par les médias, influence l'effet placebo antalgique.

L'importance de ces facteurs contextuels dans la survenue d'un effet placebo souligne bien la place des représentations et des croyances face aux médicaments. L'effet placebo

antalgique ne peut être compris qu'en intégrant l'individu dans son histoire médicale toute entière, à travers ses expériences, ce qu'il sait, ce qu'il croit savoir et ce qu'il attend.

Comme le souligne d'ailleurs Fainzang, de nombreux comportements de patients prennent leur source dans un système de valeurs liées à une origine familiale culturelle et religieuse(197), même si le choix de ces comportements est le plus souvent inconscient pour la plupart.

Et force est de constater que l'évolution de la médecine moderne fait ressortir un nouveau contexte où le syndrome douloureux prend une place importante, au prix de nouvelles attentes.

IV.1.2. Des attentes modifiées par le contexte

Notre société occidentale moderne a opéré un virage radical dans son rapport à la douleur. Depuis la loi Kouchner du 04 mars 2002 relatif aux droits des malades à ne plus souffrir, la douleur est jugée inacceptable et intolérable, et doit être soulagée à tout prix. Le modèle biomédical actuel s'imprègne de la culture de notre époque et façonne ainsi les attentes et les attitudes des médecins et des patients(198).

La santé est donc pleine de promesses, l'individu place toute sa confiance dans la technicité de la médecine et ses progrès, avec cet engagement à vivre dans un état de non-souffrance. La douleur moderne veut ainsi connaître sa cause, on veut la voir en image et en comprendre les mécanismes intimes(199).

Comme la médecine de la douleur se développe de plus en plus en tant que spécialité à part entière, les spécialistes n'ont qu'à produire techniquement la santé comme un objet que nous consommons de droit, afin d'arriver à cet état de non-souffrance.

Donc si la plainte douloureuse s'exprime aujourd'hui à la médecine, c'est en raison des promesses que le discours et la pratique médicale paraissent contenir, souvent d'ailleurs très amplifiés par les médias(199).

Cette constatation sous-entend que progressivement, grâce à la médecine moderne porteuse d'espoir, s'est introduit culturellement le concept qu'elle peut guérir de tous les maux. A chaque plainte documentée correspond un remède thérapeutique efficace, qui permettra de retrouver la santé.

On le voit bien dans la pratique clinique, la plainte douloureuse est un des motifs les plus fréquents de consultation. Dans plusieurs études sur la prévalence des troubles fonctionnels en médecine générale, la plainte douloureuse composée principalement des douleurs abdominales, des rachialgies et des céphalées représente environ 15 et 30% de l'activité médicale quotidienne.

Pourtant qui n'a jamais éprouvé de douleurs musculaires, à la suite d'une tension psychologique résultant elle-même d'une contrariété, d'un stress ou d'une colère?(199). On se retrouve bien là en présence de manifestations fonctionnelles qui constituent le prolongement pathologique de réactions physiologiques normales aux émotions.

C'est finalement ce nouveau contexte d'attente qui entraîne une demande pressante du patient d'être soulagé. Et il éveille de plus chez le médecin le désir parfois forcené de répondre à cette demande et d'agir de manière efficace. Mais sa formation médicale orientée vers l'action a tendance à l'entraîner dans une escalade d'exams et d'actes techniques, ce qui non seulement n'est pas productif, mais en plus n'est pas dénué de risques.

Il faut bien reconnaître que le nouveau registre biopsychosocial n'est pas simple à appliquer, ni pour le médecin formé à une approche objectivante et à une action efficace, ni pour le patient qui a une demande éperdue d'objectivation de sa douleur et de traitement qui la supprime radicalement(198).

La plainte douloureuse est ainsi réduite trop souvent à une réponse médicamenteuse immédiate et isolée(200). Dans les cas favorables, le traitement apporte un soulagement rapide et durable, mais parfois la situation devient complexe et mobilise les capacités adaptatives de l'individu(33). Et quand la douleur devient chronique, elle confronte le milieu médical à ses limites et ses insuffisances qui dépassent la seule médecine du corps.

Les mécanismes qui mènent à la pérennisation des douleurs sont encore imparfaitement élucidés à l'heure actuelle. Les facteurs en cause sont le plus souvent intriqués. Ils peuvent être d'ordre somatique (source de nociception persistante, lésion ou dysfonction nerveuse à l'origine d'une modification de transmission du message nociceptif), d'ordre psychologique (anxiété, dépression, interprétations "catastrophistes", comportements d'évitement liés à la peur) ou d'ordre environnemental (renforcement de comportements douloureux par le contexte familial, professionnel ou médico-légal)(198).

Il faut en tout cas comprendre que plus la douleur se chronicise, plus l'importance des causes organiques diminue au profit des facteurs psychosociaux, comportementaux et relationnels.

Cette conception n'est pas seulement le fait de l'empirisme, mais elle est soutenue par les connaissances acquises dans le domaine de la neurophysiologie (201) et par des études cliniques.

C'est ainsi qu'une étude de Peters et Vlaeyn montre que l'intensité douloureuse est influencée tout autant par la pathologie objective que par des variables psychologiques (peur en relation avec la douleur et catastrophisation)(202). Ces derniers facteurs déterminent une préoccupation à propos de la douleur et une attention plus importante au signal douloureux qui modifient la perception douloureuse.

Il est clair que cette fonction diffère alors du signal d'alarme que représente la douleur aiguë, pour la sauvegarde du corps physique, et qu'elle ne peut pas se comprendre comme un système causal linéaire.

La douleur chronique ne répond plus à ce schéma univoque. Elle s'est enrichie de déterminants non médicaux et s'est complexifiée par les mécanismes de sensibilisation et de plasticité neuronale. Elle est modulée par des affects émotionnels et d'autres facteurs socioculturels qui viennent enrichir l'expérience douloureuse d'une forte dimension psychologique.

Ainsi, si la médecine moderne est performante au niveau lésionnel et a permis d'apporter des progrès importants, le patient douloureux chronique met en échec la médecine et peut confronter le médecin à l'impuissance, la frustration et l'incertitude. Il n'est pas évident pour

le médecin d'être confronté à l'incapacité à faire taire le symptôme et aux limites de son pouvoir médical, tout en maintenant une relation d'accueil plutôt que de rejet.

Car même si l'évolution des conceptions de la douleur comme une expérience complexe est reconnue, sa définition reste souvent cantonnée au stade de la connaissance théorique. Le dualisme cartésien, l'objectivisme et la méthode scientifique imprègnent la culture et la médecine moderne.

Selon le modèle médical actuel, le malade doit continuellement justifier de la réalité de sa douleur. Nombreux encore sont les soignants qui considèrent qu'une douleur non validée par une pathologie documentée est moins authentique et digne d'attention.

Une étude de Selfe(203) montre ainsi que lorsque les médecins sont confrontés à une problématique difficile à diagnostiquer et à traiter efficacement, ils manifestent une réponse émotionnelle négative. Par contre, lorsqu'ils ont identifié un processus pathologique, ils expriment plus facilement une reconnaissance de la souffrance du patient.

Pourtant, même si il est évident qu'on peut souffrir sans douleur, la souffrance est une composante inévitable de l'expérience douloureuse, notamment dans les syndromes douloureux chroniques. Il a d'ailleurs été démontré par l'imagerie cérébrale que les zones encéphaliques mises en jeu dans la souffrance morale sont superposables, pour partie, à celles mises en jeu dans la douleur(204).

Il faut donc bien reconnaître que la douleur chronique est un problème pour le médecin, parce qu'il y a en quelque sorte une perturbation du savoir. Il est évident que notre formation clinique, attachée aux signes physiques, entend plus du bout des doigts que du creux de l'oreille.

La relation thérapeutique risque alors de se compliquer. Les résultats de soulagement ne correspondent pas aux attentes procurées par la médecine moderne, ce qui instaure une sensation de mal être pouvant participer au développement de manifestations fonctionnelles ou entretenir des douleurs chroniques.

Dans le contexte médical moderne, se plaindre est une manière d'exister face à l'autre, pour finalement exprimer ses attentes. Ainsi, le patient n'attend pas toujours une solution médicamenteuse au secours de sa plainte, mais au moins une écoute. Ce temps d'écoute qui lui est consacré renvoie au patient le message que sa douleur est prise au sérieux et qu'il dispose d'un espace contenant où il peut venir déposer sa plainte.

La relation thérapeutique prend alors une place centrale et il est important de considérer les attentes du patient. Grâce aux recherches portant sur l'effet placebo, les écrits scientifiques démontrent que les attentes entretenues par le patient parviennent à teinter l'issue d'une variété de traitements destinés à la régulation de la douleur.

Il faut alors bien distinguer 2 notions : l'attente suggérée par le thérapeute et l'attente induite par chaque thérapeutique, sur les bases des croyances et des expériences préalables. Elles peuvent aller dans le même sens, ou bien être différente entre le thérapeute et le sujet. Et c'est finalement ces divergences d'attentes qu'il faut savoir éviter pour favoriser la mise en place d'un contexte thérapeutique adapté.

Dans le syndrome douloureux chronique, il faut d'abord se mettre d'accord sur des objectifs communs et raisonnables. Il ne s'agit plus de supprimer radicalement les symptômes, mais

que le patient puisse retrouver une meilleure qualité de vie. L'objectif est qu'il puisse reprendre sa vie en main, qu'il soit plus actif physiquement et mieux intégré socialement. Il s'agit d'un véritable processus de réadaptation qui tient compte de la persistance de la plainte douloureuse et d'une gestion au quotidien de la chronicité(198).

IV.1.3. Un contexte modifiant les attentes

Il paraît donc nécessaire dans ces conditions difficiles et complexes de recentrer les attentes du patient dans une relation thérapeutique favorisant l'écoute. Les études sur l'effet placebo font ressortir que les meilleurs résultats thérapeutiques sont en général obtenus avec des patients ayant un désir de soulagement ou des attentes d'efficacité, avant même de commencer le traitement. C'est alors bien au sein de la relation médecin-malade que ces attentes vont pouvoir s'exprimer.

L'évaluation des attentes en début de traitement semble donc nécessaire à guider le professionnel soignant dans l'élaboration d'un plan de traitement qui sera adapté à l'individu(205). Car avant même de voir à l'entretien ou à l'induction d'attentes positives, il faut d'abord veiller à les évaluer.

Une étude récente de Cormier a d'ailleurs exploré l'association entre les attentes et les résultats thérapeutiques chez les individus aux prises avec une douleur chronique et traités selon une approche multidisciplinaire(206).

Menée auprès d'un imposant échantillon de patients traités dans des centres multidisciplinaires de gestion de la douleur chronique, cette étude s'est penchée sur les attentes prétraitements. Plus précisément, les attentes de soulagement et les attentes d'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement ont été évaluées préalablement au début du traitement. Ces attentes ont ensuite été associées aux résultats observés lors du suivi de six mois, c'est-à-dire les changements dans l'intensité douloureuse, les symptômes dépressifs, l'interférence de la douleur et la dramatisation face à la douleur, de même que l'impression de changement et la satisfaction face au traitement.

Les résultats vont souligner la pertinence des attentes des patients en tant que déterminant des résultats d'un traitement multimodal visant la régulation de la douleur chronique. En effet, des résultats cliniques supérieurs ont été observés chez les personnes qui s'attendent à des résultats positifs élevés à la suite du traitement. Les résultats suggèrent également que l'impression de changement du patient quant à son propre état joue un rôle médiateur dans cette association.

Cette étape évaluative initiale est fondamentale car les attentes influencent les résultats thérapeutiques indépendamment de l'intervention. De telles attentes peuvent être entretenues en accordant une attention au contexte thérapeutique et à la relation médecin-malade. Même en l'absence de soulagement, ce contexte thérapeutique favorise la satisfaction à l'égard des soins prodigués et insuffle de l'espoir au patient.

Il paraît ainsi souhaitable de favoriser des attentes positives élevées, sans pour autant encourager l'entretien d'attentes irréalistes(205). En effet, il est important de préciser au patient le bénéfice dont il peut profiter d'une thérapeutique sans pour autant lui donner

l'illusion d'un remède miracle. Une approche rassurante, une écoute active et empathique ainsi qu'une ouverture au point de vue du patient sont associées à des attentes plus optimistes ainsi qu'à de meilleurs résultats thérapeutiques. De nombreuses études attestent désormais ce phénomène, en particulier dans la douleur chronique, l'antalgie étant d'autant plus importante que l'attente est positive.

La priorité est de faire prendre conscience au patient que la douleur n'est pas l'unique responsable de ses problèmes. Sa qualité de vie est tout autant altérée par les conséquences de la douleur (dépression, isolement social, conflits interpersonnels, déconditionnement physique) que par la douleur elle-même ; or dans ce registre-là, il est raisonnablement possible d'espérer opérer des changements. Mais cela implique que le patient s'engage dans des modifications de conception et de comportement.

L'avantage des centres antidouleur est de pouvoir regrouper en un lieu unique l'ensemble des acteurs nécessaires à une prise en charge interdisciplinaire des syndromes douloureux, pour ainsi éviter l'entretien de la chronicité, généralement favorisée par l'errance médicale et le rejet que peuvent parfois subir ces patients difficile.

Dans cette perspective, les préoccupations sont les suivantes :

- * accepter la plainte sans rejet et dans sa globalité, c'est-à-dire autant d'un point de vue physique et psychique;

- * reprendre l'histoire du sujet, ces expériences et ses attentes;

- * créer un espace de questionnement;

- * rechercher la fonction et la place de la douleur dans l'économie psychique du sujet. En effet, se plaindre d'une douleur ne signifie pas forcément que l'on veuille s'en débarrasser. Parfois, elle peut être un palier d'arrêt dans la décompensation, une sorte d'effort de restructuration antidépressive face à une angoissante situation de solitude. Le patient peut aussi profiter d'un bénéfice secondaire de sa douleur dans ses liens psychosociaux qu'il faut savoir évaluer.

- * enfin, faire un travail de réflexion sur la représentation des patients.

Ce travail en équipe aboutit à mieux construire le projet de soin et à éviter ainsi une escalade thérapeutique et le risque iatrogène. La diminution de la plainte ne doit pas être le seul critère d'amélioration. La reprise des projets de vie, le réinvestissement social et familial, ainsi que la diminution des prises médicamenteuses doivent être privilégiés(207).

Il s'avère désormais souhaitable que les cliniciens revoient leurs pratiques cliniques afin d'accorder une plus grande importance aux stratégies conçues pour évaluer et rehausser les attentes(205). De fait, les études sur l'effet placebo nous montrent qu'il est légitime de penser que la considération des attentes du patient, de pair avec des traitements validés, permettra une optimisation de la gestion de la douleur.

A côté des médicaments antalgiques qui sont prescrits et souvent nécessaires, la dimension thérapeutique consiste donc essentiellement dans la reconnaissance du sujet, bien distincte du soutien. Elle comprend la prise en compte de l'ensemble des retentissements de la douleur, autant sur le plan physique, que psychosocial.

Et c'est finalement cette reconnaissance, grâce à la réévaluation régulière des attentes du patient, qui va pouvoir permettre la mise en place d'un nouveau contexte de soins adaptés, centré sur le patient et ses relations avec la douleur.

Il paraît alors plus facile dans ces conditions de répondre à la plainte douloureuse. Ce n'est qu'en privilégiant la relation médecin-malade qu'un objectif commun de soulagement peut être atteint. Ainsi, l'effet placebo ne fait qu'illustrer les attentes d'efficacité induites par la qualité de la relation thérapeutique, mais aussi le conditionnement induit par un traitement efficace.

IV.2. Le médicament placebo

La question du placebo et de ses mécanismes d'action est souvent perçue comme embarrassante par l'ensemble des soignants et elle n'est que très peu abordée dans les réunions de service. Son utilisation parfois cachée par les professionnels de santé confirme une nouvelle fois les représentations dominantes négligeant le bien-fondé de la définition de la douleur comme expérience.

IV.2.1. Le placebo-médicament en pratique soignante

Chez les médecins, l'utilisation de placebo comme antalgique est variable selon les types de douleur : les placebos sont moins souvent prescrits en situation aiguë qu'en situation chronique(208). Ils avouent plus facilement donner des placebos aux patients dits "difficiles" et en situation d'échec thérapeutique.

Les soignants utilisent parfois des placebos de leur propre initiative, en particulier lorsqu'il n'y a pas de prescriptions anticipées, ou en l'absence de médecin directement disponible, particulièrement pendant les horaires de nuit. Certains soignants déclarent également vouloir limiter la surconsommation d'antalgique et leurs effets secondaires indésirables en intercalant des placebos.

On retrouve aussi des différences de prescription selon les types d'hospitalisation : il y a moins de prescripteurs de placebos en unité de court séjour qu'en moyen et long séjour.

Le placebo est souvent utilisé comme test, les soignants lui attribuant la capacité de repérer les patients qui "exagèrent" leur douleur ou pour lesquels la composante émotionnelle est importante(208).

Il s'agit là d'une attitude encore très largement répandue dans le monde médical. Elle consiste à utiliser un placebo comme traitement d'épreuve, prétendant apprécier la part "organique" ou "réelle" d'une douleur(209).

Ceci implique que finalement la réponse au placebo peut avoir une valeur diagnostique. Dans cette représentation, la réalité de la douleur est assimilée à la réalité objective de la maladie. C'est aux malades "qui n'ont rien", que le placebo sera donné ; à une "fausse maladie", on va répondre par un faux médicament(208).

Une des raisons du malaise entourant la prescription de placebos tient donc à la conception erronée que l'effet placebo, parce qu'il résulte d'un phénomène psychosomatique, implique que la douleur ait aussi une origine psychosomatique. Pourtant, comme le démontrent de nombreuses études menées chez des volontaires, la réponse placebo est d'autant plus forte que leur psychisme est sain(210).

Tout ceci renvoie une nouvelle fois aux difficultés conceptuelles de l'expérience douloureuse.

Il est important de rappeler que l'effet placebo est beaucoup trop fréquent pour nous renseigner sur l'étiologie de la douleur. Si la réponse au placebo traduit une analgésie, ce phénomène peut tout à fait concerner une douleur d'origine somatique(209). Sur une réponse favorable au placebo, on ne peut en aucune façon conclure que la douleur est "imaginaire", "simulée", "psychogène", ... et ainsi légitimer ou disqualifier une plainte douloureuse.

Le risque direct de ces difficultés de considération est de relâcher la vigilance vis-à-vis d'une douleur sans étiquette, mais placebo-sensible, et ne pas poursuivre les investigations nécessaires. Selon Patrick Lemoine (57), outre des questions éthiques, l'usage du placebo, assorti d'une mauvaise interprétation de son mécanisme, peut entraîner des faux-pas diagnostiques et thérapeutiques.

En effet, devant une douleur chronique organique répondant au placebo, le médecin pourrait poser un diagnostic de douleur à participation psychogène dominante, et ne pas entreprendre d'autres investigations. Il peut aussi négliger l'ajustement des antalgiques devant l'absence de considération de la plainte.

A l'inverse, devant une douleur à forte participation psychogène et qui ne répond pas au placebo, le médecin pourrait multiplier inutilement les investigations.

Ceci est une raison supplémentaire pour insister sur le fait que le diagnostic d'une composante psychologique de la douleur ne doit pas être d'exclusion après l'échec des thérapeutiques médicales. Il doit être fait parallèlement à la prise en charge organique, et non après, et ce sur des éléments précis qui attestent de la dimension psychologique.

Dans tous les cas, le risque de perte de confiance par un mésusage du placebo est grand et le lien thérapeutique peut se rompre. La relation médecin-malade peut être définitivement altérée si le malade apprend qu'il a été traité à son insu par un placebo(209).

Pourtant, si l'on pose la question du mensonge au patient, dans le but et uniquement dans le but de soigner, on est confronté à des attitudes diverses. Certains patients sont tentés d'être "trompés" afin d'être guéri "à moindre frais physiologique"(197), c'est-à-dire en ne ressentant que peu ou pas d'effets indésirables liés aux "vrais" médicaments ; d'autres sont en revanche très réticents à l'idée d'être leurré. Le facteur culturel peut bien être un facteur modulant ces attitudes(104).

Dans une enquête auprès de 300 patients et 100 infirmières, 45 et 66 % respectivement acceptent l'idée qu'on leur prescrive un placebo à leur insu, et 73 et 97 % jugent que si un placebo est administré, il ne faut pas révéler au patient l'absence d'effet intrinsèque(211).

Un essai clinique effectué auprès de patients souffrant d'un syndrome du côlon irritable a d'ailleurs montré qu'on peut obtenir une amélioration clinique avec des pilules ouvertement

étiquetées comme "placebo", accompagnées d'une argumentation persuasive à propos de l'effet placebo et de ses composantes versus un groupe "sans traitement"(212).

On peut donc obtenir une réponse placebo cliniquement pertinente sans tromper les patients. Ce résultat ouvre des perspectives intéressantes par rapport à l'utilisation du placebo en toute transparence qui sont à explorer, le principal restant une information éclairée au patient pour une utilisation efficiente.

Pour la communauté médicale, le recours à des médicaments placebo à des fins thérapeutiques questionne beaucoup sur le plan éthique : est-il moral de la part d'un médecin de prescrire un produit qu'il considère lui-même comme un pseudomédicament ?

Cette question fait l'objet de vives controverses entre médecins. Les uns disent : « *mentir au malade, c'est risquer de lui faire perdre confiance s'il s'en aperçoit, non seulement dans son médecin, mais dans les médecins en général.* ». Les autres répondent : « *parer un pseudomédicament de vertus imaginaires, ce serait en effet mentir ; mais si vous pouvez affirmer à votre patient, en conscience, que ce remède est le meilleur possible pour lui, vous avez le droit moral de le prescrire.* ».

Pour quelques auteurs (213), les effets favorables de l'effet placebo ne portent que sur les symptômes et non la maladie en elle-même. On est dès lors tenté de dire qu'une telle prescription est éthique si l'on veut agir sur un symptôme mais pas si l'on souhaite traiter la maladie.

Dans l'ensemble, que ce soit parmi les professionnels de santé ou les patients, deux attitudes se démarquent face à l'utilisation du placebo et de l'effet qui en découle, celle du principe contre celle du résultat.

La position qui se fonde sur le principe est celle qui considère qu'hormis les essais thérapeutiques, il ne doit jamais y avoir usage de placebos, par respect pour le patient. La position qui se fonde sur le résultat est celle selon laquelle il n'y a pas tromperie s'il y a des résultats. C'est-à-dire que s'il y a un mieux parce que le patient croit qu'il doit aller mieux, il n'y a pas tromperie sur le produit et sa prétendue efficacité(214).

Un article du Lancet évoqué par Skrabanek et McCormick (213) formule les choses ainsi : « *Pourquoi est-ce une tromperie d'administrer un placebo alors qu'une large part des thérapeutiques actuelles ne donne pas de meilleurs résultats ?* ».

Ici, le jugement se fonde sur les résultats, autrement dit sur l'utilité du placebo. Il existe donc face au placebo deux attitudes principales qui se dégagent des perceptions tant des médecins que des patients, celle des "principistes" contre celle des "utilitaristes" (214).

Il ne faut pas oublier que lorsqu'un patient va mieux avec un placebo, cliniquement ce n'est pas le fruit du hasard, ni une voie parallèle. Cette amélioration clinique est bien le résultat de la fabrication endogène, par les structures cérébrales, de substances antalgiques, et cela à partir du moment où il y croît. Entre éthique et pratique, il faudra faire un choix.

IV.2.2. Le placebo-médicament a-t-il une utilité ?

On en vient finalement à se demander si le médicament placebo a une utilité au sein de la pharmacopée moderne.

Selon Bergmann, l'utilité d'un médicament est difficile à cerner et doit être différenciée d'une activité pharmacologique, d'une efficacité thérapeutique ou d'une rentabilité économique ou sociale(66).

Pour lui, la notion d'utilité impose de définir un seuil au-dessus duquel le médicament peut être considéré comme utile. Or, cette notion de seuil est très difficile à préciser, d'autant plus qu'elle dépend des acteurs. En effet, l'utilité d'une thérapeutique peut être perçue différemment par un malade ou par la société.

Le traitement d'une hypercholestérolémie ou d'un diabète n'est pas ressenti comme symptomatologiquement utile par le patient qui n'en retire pas de bénéfice immédiat. Pourtant l'utilité est évidente en termes de santé publique dès lors que ce traitement a démontré que son efficacité va de pair avec la diminution d'une morbi-mortalité.

En revanche, tout malade sentant une amélioration de son état de santé à la suite de la prise d'un médicament peut considérer ce dernier comme utile. Un veinotonique, un oxygénateur cérébral ou un granule d'homéopathie sont ressentis par le patient comme un traitement utile dès lors qu'il rattache la prise thérapeutique à une amélioration symptomatique.

Mais la sécurité sociale peut décider de ne pas prendre en charge le remboursement de ces médicaments, considérant qu'il est inutile que la société consacre ses revenus à des dépenses qui doivent être prises en charge par les individus eux-mêmes.

Il apparaît donc que la notion d'utilité, quelle qu'en soit sa mesure, dépend du contexte d'évaluation. L'utilité pour le malade n'est pas la même que l'utilité pour la santé publique ou que l'utilité pour la sécurité sociale(66).

Ainsi pour Bergmann, au-delà de l'efficacité pharmaco-thérapeutique, l'utilité d'un médicament peut reposer sur son intérêt global dans la prise en charge, différenciée de sa réelle efficacité, ce qui revient à considérer l'utilité d'un placebo. Du fait d'une amélioration symptomatique pouvant être observée, on peut dire qu'il existe une réelle efficacité thérapeutique, même si elle est séparée d'une activité pharmacologique. Un traitement placebo peut donc être légitime et utile dans certaines situations thérapeutiques.

L'utilisation du placebo peut devenir légitime lorsqu'il n'existe pas de médicament pharmacologiquement actif dans la pathologie considérée ou lorsque les médicaments actifs sont contre-indiqués ou ont un rapport bénéfice/risque défavorable.

Le placebo fait intrinsèquement partie de la relation médecin/malade, et lorsque le prescripteur perçoit une demande de prescription et que l'acte thérapeutique peut être amélioré par l'utilisation d'un outil médicamenteux, la non-prise en compte de cette demande peut participer à une dégradation de l'état général.

Le placebo est l'exemple type du traitement inactif qui peut avoir une utilité thérapeutique indiscutable en améliorant les symptômes du patient, en évitant le recours à des thérapeutiques plus dangereuses et plus coûteuses, en diminuant le recours aux soins inutiles et en renforçant la confiance du patient et la qualité de la relation médecin/malade.

Encore faut-il qu'il soit prescrit uniquement dans les situations où il n'existe pas d'autres médicaments plus actifs, et donc plus utiles, et à condition qu'il n'entraîne pas de retard diagnostique qui aurait pu conduire à des démarches thérapeutiques plus spécifiques.

Il n'existe en tout cas pas de parallélisme absolu entre l'efficacité thérapeutique d'un médicament clairement mise en évidence par des essais contrôlés et des études prospectives et l'utilité réelle de celui-ci pour le malade ou pour la société(66).

Autant l'effet placebo coûte cher à l'industrie pharmaceutique en lui imposant une puissance statistique, autant il lui rapporte sans doute encore plus(215). En effet, combien de médicaments antalgiques agissent peut être uniquement par la potentialisation de l'effet placebo ?

Les bénéfices de l'effet placebo, autres que ceux ressentis par le patient, vont ainsi probablement aux firmes pharmaceutiques pour tous les médicaments qui n'auraient pas montré d'efficacité dans les études où on aurait informé les patients qu'ils ne pouvaient recevoir qu'un traitement considéré comme efficace et non un placebo..

A cet égard donc, l'effet placebo est bien plus large que celui qui lui est traditionnellement attribué, puisqu'il a pu être établi qu'il existe également pour les *verum*. Ainsi, en France, le dictionnaire Vidal est réputé contenir près de 50% de placebos dits "impurs", c'est-à-dire de médicaments qui ont une efficacité réelle mais qui sont prescrits dans des situations où cette efficacité n'est pas prouvée, et dans lesquelles il est permis de penser que la relation établie par le patient entre la molécule et son mal relève d'un mécanisme placebo(96).

Il semble pourtant que le déremboursement de certains traitements jugés utiles pour le malade et non pour la société participe à la dévaluation de leur efficacité dans les représentations des patients.

Les différentes études sur l'effet placebo ont en tout cas permis de dégager des concepts spécifiques sur l'objet thérapeutique qu'est le médicament qui peuvent influencer son efficacité thérapeutique.

IV.2.3. Les facteurs spécifiques du médicament

L'objet thérapeutique semble posséder une part importante dans l'effet placebo. L'objet placebo est une notion qui recouvre les caractéristiques physico-chimiques de ce qui est prescrit par un médecin en tant que leurre de médicament. Toute souffrance humaine semble porter en elle la demande d'un objet apportant le bien-être, que cet objet soit un médicament ou tout autre objet thérapeutique.

Le médicament, actif ou non, vient donc répondre à cette demande : c'est un objet thérapeutique qui promet la guérison. Ainsi, l'étude de l'effet placebo antalgique a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs spécifiques propres au médicament qui viennent influencer l'efficacité thérapeutique globale :

- la forme galénique et la voie d'administration :

En effet, une étude de Buckalew a montré que les sujets attendent une efficacité plus grande d'une gélule que d'un comprimé(216). De même un traitement IV ou IM aura une plus grande influence et une plus grande efficacité qu'un traitement oral, même si les gouttes sont particulièrement intéressantes car, en obligeant le malade à les compter minutieusement, elles augmentent sa participation et son attention au traitement.

Ces critères d'efficacité sont toujours à mettre en rapport avec les représentations des patients.

Par exemple, l'efficacité d'une chirurgie placebo est certainement liée à l'aspect exceptionnel d'une telle intervention. La littérature scientifique nous en rapporte même quelques exemples.

Dimond voulut vérifier l'intérêt de la ligature de l'artère mammaire interne dans le traitement de l'angine de poitrine rebelle(217). Il réalise ainsi l'essai suivant : dix-huit sujets atteints de formes graves d'angine de poitrine sont opérés. Treize patients subissent la ligature alors que les cinq autres sont simplement endormis, le chirurgien se contentant de pratiquer une simple incision cutanée pour leur faire croire qu'ils avaient été réellement opérés. Les résultats ont montré que ces derniers se sont portés aussi bien que les autres.

L'année suivante, Cobb utilise un protocole expérimental plus sophistiqué que celui de Dimond, en "double aveugle" : en effet, le chirurgien n'est prévenu qu'au moment de l'intervention si le patient va bénéficier ou non de l'intervention princeps(218). Dix-sept patients sont opérés, huit subissent l'intervention et neuf le simulacre. Six mois après l'intervention, cinq sujets de chacun des groupes ont présenté une réduction significative du nombre de crises d'angor et de la consommation d'antiangineux. L'électrocardiogramme s'est même amélioré chez un patient qui avait subi l'intervention placebo.

Ces deux essais ont été utilisés par Beecher pour argumenter l'importance de l'effet placebo en chirurgie(219). Mais ils sont restés sans lendemain, incontestablement pour des problèmes éthiques.

Une procédure thérapeutique complexe et technique semble en tout cas avoir un impact fort. Par exemple, une simple incision chirurgicale sur une arthrose du genou peut avoir un effet comparable à un geste complet de débridement. Alors que cette procédure était considérée comme la procédure de référence dans les recommandations spécialisées, la réalisation alternative, chez des patients informés mais en aveugle, d'une simple incision a assuré un résultat fonctionnel et algique identique à 6, 12 et 24 mois(220).

C'est bien l'évaluation subjective d'un traitement et son contexte dont il est question ici par le patient comme par le médecin. Un simple bonbon au miel est plus efficace contre la toux par exemple, s'il est délivré par un pharmacien qui connaît son patient dans le contexte d'une officine que s'il est acheté dans une grande surface anonyme(190).

C'est l'effet de Halo bien connu en psychologie, qui font que les caractéristiques psychosociales d'un objet influencent sa perception physique et, probablement ici, son impact.

- la posologie :

Plus celle-ci est détaillée, plus l'efficacité du placebo est élevée, agissant ainsi sur l'imaginaire du patient qui la relie à un médicament puissant.

Par ailleurs, l'intensité du phénomène placebo est proportionnelle aux nombres de prises, deux ayant plus d'effet qu'une seule(221).

Le meilleur exemple à ce sujet concerne le Lobepac du Dr Aulas : sa posologie est de dix gouttes par jour maximum, en une ou deux prises ; il est recommandé de "diluer les gouttes dans de l'eau sucrée ou non et de laisser en bouche une dizaine de secondes". La notice d'utilisation précise de plus qu'"il est souhaitable, lors de la prise, de se concentrer sur les bienfaits attendus".

- la taille :

Plus un comprimé ou une gélule sont gros, plus le sujet pense qu'ils seront efficaces(216). Cependant, une petite taille peut également laisser supposer que le médicament est très concentré. Tout dépend des représentations du patient.

- l'aspect et la couleur :

Plus le médicament apparaît comme sophistiqué, et plus la réponse placebo est importante.

La couleur joue également un rôle central dans l'efficacité du phénomène placebo(216). Ainsi, dans l'imaginaire collectif, la couleur blanche est associée au traitement de la douleur, la couleur orange et jaune à un effet psychostimulant, la couleur lavande à un effet hallucinogène, la couleur rouge à un effet stimulant alors que la couleur bleue à un effet apaisant.

Une étude a montré, par exemple, que des comprimés de lactose colorés en rouge entraînent de l'énerverment et de l'irritabilité alors que colorés en bleu, ils provoquent de la fatigue et de la somnolence chez des étudiants qui, croyant prendre des substances psychostimulantes ou sédatives, reçoivent en fait un placebo(222).

- le goût :

L'effet du placebo paraît proportionnel au goût amer. Cela fait probablement référence à la dualité "remède-poison" inconsciente dans l'imaginaire collectif.

La croyance d'origine judéo-chrétienne selon laquelle tout ce qui est bénéfique s'obtient difficilement a longtemps incité certains types de médicaments à conserver leur mauvais goût ; d'autres pour des raisons évidentes d'observance thérapeutique paraissent plus efficaces lorsque le goût est meilleur, notamment chez les enfants.

- la nouveauté :

Un médicament nouveau sur le marché possède en général 70 à 80% de réponse positive durant les premiers mois de commercialisation. Ce pourcentage baisse généralement de moitié durant les années qui suivent.

La médiatisation de la thérapeutique a aussi un impact sur l'effet placebo, surtout si le médicament ou le procédé prescrit bénéficie d'une renommée(223).

Ainsi, il est donc possible que le discours promotionnel accroisse les attentes des consommateurs, et donc les effets.

- Le coût :

L'effet placebo est bien sûr proportionnel au coût du traitement, comme vu dans l'hypothèse sur la dissonance cognitive.

Dans l'inconscient de beaucoup, un médicament qui ne coûte rien ne vaut rien. Cette constatation est d'autant plus solide qu'elle est observable sur la comparaison de deux placebo (et non deux médicaments). Un placebo cher est effectivement plus efficace qu'un placebo peu onéreux : 85% des bénévoles d'un groupe ayant pris une pilule à 2,50 dollars notent une réduction de la douleur causée par des décharges électriques, contre seulement 61% pour ceux ayant pris la même pilule présentée en promotion(116).

Sur ce thème, il est d'ailleurs intéressant de rapporter la confusion qui existe entre placebos et médicaments génériques, qui tendent eux aussi, à des degrés différents, à être considérés comme de "faux médicaments"(214).

La réticence de nombreux patients à l'égard des médicaments génériques est liée au fait qu'ils sont considérés comme des sous-produits dans lesquels "on a mis moins de choses", parce qu'ils sont moins chers. La méconnaissance du système des brevets par de nombreux patients les conduit en effet à considérer que les médicaments génériques sont aux médicaments princeps ce que le moussoux est au champagne.

Dès lors, l'attitude de nombreux patients est soit de refuser de prendre le médicament générique car ils pensent qu'il s'agit d'un médicament "au rabais", soit d'accepter de le prendre tout en restant convaincus qu'il est de moindre qualité et donc de moindre efficacité(214). Les attentes étant moins fortes, il est fort à parier que l'efficacité thérapeutique en ressortira altérée.

Pour exemple, qui n'a pas eu en consultation de patient qui déclare « *moi, ça me gêne pas les génériques* » pour calmer ses douleurs, mais qui, lorsqu'il ressent ses douleurs de manière trop forte, renonce à ces médicaments et « *retourne au vrai* ».

- Le nom :

Dans une étude sur l'image de marque du médicament, les résultats ont montré que les comprimés de marque sont globalement plus efficaces que les comprimés sans marque pour soulager les maux de tête(223). Il est supposé que les effets sont dus à une confiance accrue dans l'obtention d'un soulagement avec une marque bien connue.

De nos jours, les laboratoires ont bien compris l'importance de l'appellation du médicament et l'exploitent même par des procédés parfois étonnants.

Au moyen-âge déjà, on priait les saints selon des calembours parfois douteux (par exemple, prier Sainte-Claire quand on est aveugle, ou Saint-Ignace contre la perte des cheveux).

Le principe est conservé aujourd'hui, la majorité des médicaments ayant un rapport direct, dans leur nom, avec la pathologie qu'ils sont censé soigner. Un antalgique se nommant

Contramal aura forcément une efficacité plus importante "contre le mal". Les noms à consonance latine de certaines préparations homéopathiques imprègnent ainsi le médicament d'une certaine aura mystérieuse.

Tous ces facteurs propres au médicament constituent ainsi une représentation personnelle, allant au-delà du fait de prendre simplement un traitement.

Ces facteurs vont participer à l'observance thérapeutique, qui améliore l'effet placebo. C'est la principale leçon du fameux *Coronary Drug Project* (224) qui visait à démontrer une réduction de mortalité à 5 ans en post-infarctus sous clofibrate versus placebo. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée mais, si l'on compare l'évolution selon l'observance (> 75 % des prises), on constate une réduction de mortalité de 39 % sous clofibrate chez les sujets observants contre 46 % sous placebo, témoignant de l'individualisation de l'effet placebo.

Ces facteurs sont en tout cas autant d'éléments que les études sur l'effet placebo auront permis de mettre en exergue, et récoltés par l'industrie pharmaceutique pour valoriser l'efficacité thérapeutique de chaque médicament.

IV.3. Le médecin placebo

L'effet placebo est bien plus que l'effet du placebo. Nous avons bien vu que les soulagements de douleur ou de différents maux peuvent tout à fait être observés sans prise de remède ou de placebo. Hrobjartsson lui-même souligne que l'effet placebo peut exister sans prescription de placebo:

« Le placebo n'est pas une condition nécessaire ni suffisante pour générer un effet placebo, les facteurs impliqués dans la relation médecin-malade peuvent être déterminants »(225).

Facteur essentiel du déclenchement d'une réponse placebo chez un malade, le médecin tient vraisemblablement le premier rôle. Depuis l'Antiquité avec Hippocrate, le rôle thérapeutique de l'implication du médecin dans sa relation avec le patient est connu. Même Galien au II^{ème} siècle après. J.-C. se disait convaincu que la confiance du malade dans son médecin était plus importante que la nature du traitement lui-même (3).

Malgré tout, ce "pouvoir" emprunte des voies qui restent, aujourd'hui encore, largement méconnues. L'ensemble des travaux actuels disponibles sur ce sujet ne permet pas de formuler de conclusions définitives.

IV.3.1. Le médecin-remède

Les représentations par le patient de ce qu'est le médecin et de ce que sont ses "devoirs" viennent influencer l'effet placebo. L'effet placebo du thérapeute est non seulement reconnu et accepté, mais considéré comme faisant partie de ses obligations professionnelles. Comme l'écrit un médecin anglais dans une lettre au *Lancet*: « *Si votre patient ne se sent*

pas mieux après vous avoir consulté, vous faites mal votre métier, que cela s'appelle "effet placebo" ou autrement. »

Balint lui le définit comme "l'effet médecin". Il écrit d'ailleurs :

«Ce n'est pas uniquement la fiole de médicament ou la boîte de cachets qui importe mais la manière dont le médecin les prescrit à son malade.(...) Le médicament le plus fréquemment utilisé en médecine générale est le médecin lui-même et il n'existe aucune pharmacologie de ce médicament essentiel.»(226)

Il n'existe même que très peu d'études sur l'efficacité des facteurs liés au médecin, probablement parce que la recherche clinique a été focalisée sur l'évaluation des traitements pharmacologiques et a eu tendance à mettre de côté les facteurs thérapeutiques non spécifiques.

"L'effet médecin" proposé par Balint comprend 2 composantes : le réconfort et le conseil.

- le réconfort est la principale qualité que les patients recherchent chez un médecin. Un malade rassuré aborde ses problèmes de santé avec moins d'incertitude et d'angoisse, son observance thérapeutique est meilleure et sa demande de médicaments est diminuée(227). Rassurer peut également réduire le recours aux examens paracliniques.

Expliquer peut aussi contribuer à rassurer et calmer l'angoisse du patient.

Mais comme tout acte médical, rassurer a aussi ses contre-indications et ses effets secondaires. Son effet peut être contraire si l'on rassure trop tôt dès le début de la consultation avant même d'avoir écouté attentivement et d'avoir exploré la signification des symptômes pour le malade.

- le conseil regroupe différents types d'interventions en soins primaires qui ciblent des modifications de comportement à risque pour la santé dans une optique préventive ou curative. Elles utilisent la communication interactive et coopérative soignants/soignés comme dynamique de changement.

Ces modèles d'interventions s'appuient en particulier sur l'étude des représentations de santé du patient, qui permet de comprendre comment le patient perçoit sa prédisposition à la maladie, la gravité de la maladie, le bénéfice à agir contre cette maladie et les obstacles qui l'empêchent d'agir. Son système de valeurs, ses orientations comportementales, ses attitudes habituelles, ses capacités à contrôler doivent aussi être repérés.

A ces facteurs et déterminants individuels doivent se rajouter les interactions avec l'environnement au sens large et le contexte socio familial. Soutien social, ressources éducatives plus spécialisées et campagnes médiatiques permettent de compléter ce dispositif de soins primaires.

Selon Di Blasi (228), on peut distinguer deux types de soins et d'interventions contribuant à l'effet médecin : le soin "cognitif" et le soin "émotionnel".

Le soin cognitif est centré sur l'explication écrite ou orale et fondé en grande partie sur le savoir-faire ; le soin émotionnel fait intervenir les attitudes médicales et les capacités relationnelles (empathie, intérêt porté au patient, écoute active, expression des affects, suggestion, réassurance), plus basé sur le savoir-être. L'empathie est considérée avec l'écoute active comme un des éléments clés de la relation thérapeutique.

Les différentes études sur la relation thérapeutique ont ainsi confirmé qu'une intervention globale cognitivo-émotionnelle est efficace non seulement sur des symptômes dits subjectifs ou banaux comme certaines céphalées ou toux(229) mais aussi sur des facteurs de risques cardio-vasculaires objectivables(230).

C'est donc l'attitude du médecin dans sa relation au malade qui semble participer à la modulation d'un effet placebo analgésique.

En 1987, le D^r K. B. Thomas, médecin généraliste à Southampton, fait une expérience sur 200 de ses patients qui se plaignent de céphalées, mal de dos ou fatigue sans que des examens puissent les expliquer(229). À une première moitié, il fait un diagnostic précis et affirme dans une attitude positive que leur état va s'améliorer rapidement ; à l'autre moitié, son diagnostic reste vague et il propose à chacun de revenir si la situation perdure.

Les résultats vont montrer que l'état des malades va s'améliorer pour 64% des patients du premier groupe et seulement 39% du second groupe. Thomas conclura d'ailleurs une preuve de l'efficacité de l'effet médecin rassurant sur l'amélioration des symptômes "mineurs".

Une autre étude montre bien que le moteur le plus puissant de l'effet placebo antalgique est assurément le médecin lui-même par l'intermédiaire d'une intervention explicative et rassurante.

L'incidence de la visite préopératoire de l'anesthésiste sur les suites opératoires du patient a été évaluée(227). Les patients du groupe témoin reçoivent, comme de coutume, la visite de l'anesthésiste, limitée à un examen impersonnel et à un interrogatoire succinct. Les patients de l'autre groupe, eux, sont informés de façon très détaillée par le médecin des caractéristiques de la douleur post-opératoire, du rôle joué par certains paramètres physiologiques, telles les contractions musculaires, dans son apparition et des moyens simples de l'éviter, comme la relaxation par exemple. L'anesthésiste leur donne également l'assurance qu'ils recevront immédiatement un antalgique en cas de besoin.

Il est ainsi montré que les patients qui ont bénéficié d'une visite informative et personnalisée ont consommé moitié moins d'antalgiques et ont pu quitter l'hôpital, en moyenne, deux jours plus tôt que les autres.

L'attitude chaleureuse et bienveillante du soignant influence positivement la survenue et l'intensité de l'effet placebo(231). Le statut du prescripteur semble être aussi directement lié à l'effet antalgique du placebo(223).

Une autre étude a essayé de savoir si les effets placebos peuvent être séparés en deux composantes, en l'occurrence la procédure placebo elle-même et la relation médecin/malade de soutien(232). Cette étude a regroupé 262 adultes souffrant de syndrome de l'intestin irritable qui ont été répartis en 3 groupes : un groupe d'observation sans traitement, un groupe bénéficiant d'une procédure placebo d'acupuncture, et un dernier groupe avec la même procédure associée à une relation médecin/malade chaleureuse.

Les résultats ont montré un effet cliniquement pertinent de ces deux composantes non spécifiques du traitement par rapport au groupe d'observation. Ils ont également montré que la relation thérapeutique s'avère être la composante la plus robuste de la réponse placebo, même si ces effets s'additionnent avec la procédure placebo pour obtenir un effet thérapeutique plus important.

La conviction du médecin vis-à-vis du traitement qu'il propose joue aussi un rôle primordial dans la modulation de l'effet placebo. A placebo égal, un médecin empathique et convaincu est beaucoup plus efficace qu'un autre, indifférent et sceptique(97). Il est de plus licite de penser que la conviction du médecin dans l'efficacité du traitement qu'il prescrit conjuguée à celle du patient dans l'efficacité du traitement qu'il reçoit augmente significativement la probabilité d'une réponse placebo(97).

La communication verbale est un facteur crucial dans la potentialisation de l'effet placebo. Entre « *je pense que ce médicament peut fonctionner* » et « *bien sûr que ce médicament fonctionne très bien* », il y a de subtiles différences qui aboutissent à une efficacité thérapeutique différente(171). Il est à ce jour bien établi que lors de la prescription ou de l'administration du traitement, la suggestion verbale faite au patient que ce traitement va lui procurer un effet puissant ou rapide influence l'efficacité et la rapidité de l'effet placebo (108,132,231).

Cette suggestion est pourtant bel et bien parfois inconsciente de la part du médecin. Nous l'avons vu dans l'essai clinique de Gracely sur la douleur post extraction dentaire, où l'effet placebo se révèle supérieur dans le groupe susceptible de recevoir du fentanyl(119). On voit combien la connaissance de l'attribution possible d'un traitement pouvant accroître (naloxone) ou diminuer (fentanyl) la douleur peut, en modifiant les attentes du médecin, influencer son comportement non verbal et engendrer un effet placebo faible ou important.

Médecin américain de très grande renommée, Stewart Wolf en a aussi fait l'expérience, rapportée dans l'une des plus grandes revues de pharmacologie(233).

Depuis de nombreuses années, il traite un patient asthmatique chronique en proie à des crises quasi permanentes depuis ses dix-sept dernières années. Wolf demande à un laboratoire pharmaceutique de lui fournir un nouveau médicament, qui a la réputation d'être particulièrement efficace dans cette affection. Il le reçoit, le fait prendre à son patient et son état s'en trouve très bien amélioré.

Suspectant une amélioration d'ordre psychologique, il commande au laboratoire un placebo de ce médicament, donné à l'insu de son patient, qui rechute aussitôt. Wolf répète ainsi plusieurs fois l'expérience : chaque fois que son patient prend le *verum*, il s'en trouve amélioré et rechute à chaque nouvelle prise de placebo. Cela pourrait passer pour la meilleure démonstration de l'efficacité d'un médicament.

Pourtant, Wolf apprend plus tard par le laboratoire que depuis le début son patient n'a reçu que du placebo. En effet, on ne sait pourquoi mais des rapports beaucoup trop enthousiastes envoyés au laboratoire par les médecins avaient conduit la firme pharmaceutique à ne fournir que du placebo à chaque nouvelle demande de ce nouveau remède.

Mais c'est bien inconsciemment que Wolf a probablement induit une réponse thérapeutique différente chez son patient en fonction de sa prescription. L'effet placebo antalgique est bien aussi le fruit d'un conditionnement inconscient.

Dans tous les cas, il apparaît que la nature des informations diffusées par le médecin, à l'aune de ses propres croyances ou idées préconçues, a un impact sur le patient, positif ou

négatif. Plus précisément, c'est une équation subtile qui se met en place. Celle-ci entremêle croyances du patient et croyances du médecin. Médecin faisant figure d'autorité pour le patient, qui plus est généralement démuni vu son état.

IV.3.2. La relation médecin-malade

Il faut donc bien garder à l'esprit que l'effet placebo antalgique n'est pas que celui du médicament que l'on prescrit ou que l'on administre, mais bien le résultat d'une relation interhumaine complexe.

L'avancée des recherches en neurosciences permet d'avancer dans la compréhension des mécanismes relationnels patient/médecin. En effet, les processus biologiques s'exerçant dans le cerveau au cours des diverses interactions sociales auxquelles est confronté le patient commencent à être connus.

La connaissance de plus en plus détaillée des mécanismes telle que l'empathie, les attentes, les croyances, permet de nous diriger vers une méthode d'interaction sociale qui serait unique et spécifique entre le patient et le soignant.

Fabrizio Benedetti, dans un article publié en Juillet 2012 (234), recentre l'effet placebo au sein de la relation médecin-malade. Il y argumente notamment l'influence majeure de la présence du professionnel de santé dans l'efficacité de la prescription, majorée par l'effet placebo, qui peut mimer voire surpasser l'effet spécifique d'un traitement.

Il considère cette interaction comme une caractéristique biologique et sociale de l'espèce humaine et explique qu'une meilleure compréhension des mécanismes activés au niveau cérébral chez les patients peut permettre d'établir une nouvelle approche de la relation médecin/patient.

Selon lui, le processus relationnel avec le médecin, et même plus largement avec le professionnel de santé, peut se diviser en quatre étapes distinctes :

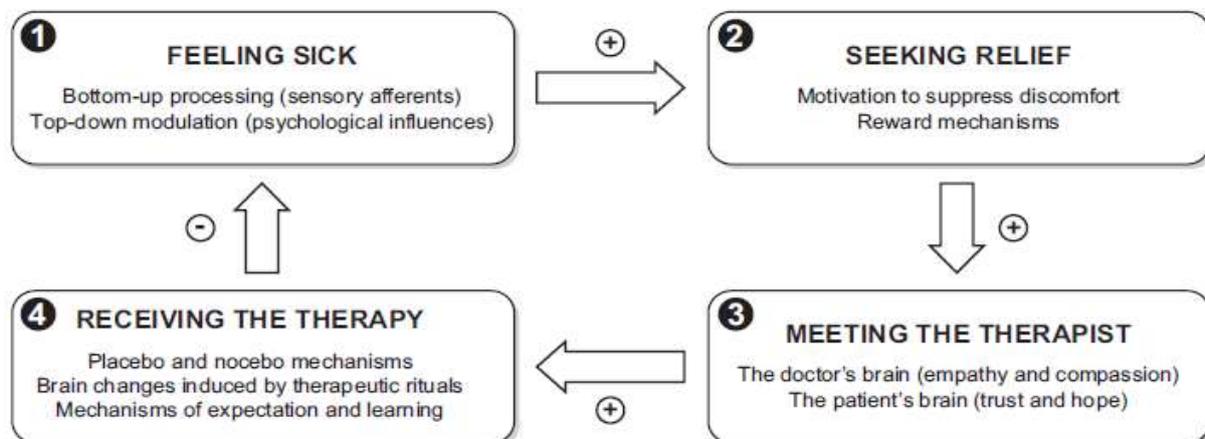


Figure 17 : La relation médecin/patient en quatre étapes (234)

1 - se sentir malade

C'est une étape dont la physiologie et la psychologie sont les pièces maîtresses : avoir mal et/ou être mal.

2 - chercher le soulagement

Cette seconde étape passe par un comportement physique et psychologique visant à intégrer puis lutter contre l'impact de la maladie. Ces deux premières étapes sont importantes dans la mesure où elles vont initier la volonté de l'individu à rechercher un thérapeute pouvant soulager ses maux.

3 - la rencontre médecin/patient

Une relation unique entre le patient et le médecin va pouvoir se tisser. Le patient considère au départ le professionnel de santé comme un moyen à part entière pour arriver à un soulagement. Et les croyances, la confiance, l'espoir ainsi que l'écoute et l'empathie sont capables de créer une réaction unique permettant de générer un effet placebo parfois proche du médicament en termes d'efficacité.

4 - recevoir le traitement

Cette dernière étape est primordiale puisqu'elle permet de potentialiser les effets du traitement par des processus d'attentes et d'apprentissages. Dans un autre de ses travaux, Benedetti a d'ailleurs montré qu'en utilisant des méthodes dites "d'apprentissage" ou "de conditionnement", on peut diminuer la variabilité de l'effet placebo, augmenter son effet et sa durée d'action(235).

Ce sont finalement les découvertes récentes sur l'effet placebo et ses diverses caractéristiques qui ont permis de mieux comprendre la manière dont peuvent s'exprimer les diverses interactions au cours de la mise en place d'une thérapie.

Avec ces nouvelles connaissances des mécanismes psychobiologiques, les professionnels de santé peuvent "voir" directement comment leurs mots, attitudes et comportements peuvent impacter le cerveau de leur patient.

Il faut souhaiter que cette "nouvelle vision" puisse recentrer le soin sur l'efficacité thérapeutique de qualités relationnelles humaines telles que l'empathie et la bienveillance. Une attitude positive du personnel médical ne peut apporter qu'un plus en pratique clinique.

C'est en établissant une relation confiante et chaleureuse avec le patient que cet effet viendra s'ajouter à l'effet pharmacologique du traitement pour en augmenter son efficacité. En conseillant, prescrivant et administrant un traitement avec conviction et persuasion tout en tenant compte des croyances des uns et des attentes des autres, le professionnel de santé peut espérer produire un effet placebo particulièrement important.

Les études sur l'effet placebo nous apprennent finalement qu'une bonne manière de prescrire ou d'administrer des médicaments ajoute énormément à la réponse thérapeutique d'un traitement.

IV.3.3. Quelle est l'intérêt de l'effet placebo en pratique quotidienne de la douleur ?

Dans la pratique clinique quotidienne, on ne rencontre jamais un seul effet placebo isolé avec un mécanisme et une efficacité unique, mais plutôt une multiplicité d'effets placebos s'additionnant dans leurs mécanismes et leurs efficacités, et évoluant avec le temps.

Ainsi, le dispositif technique, les croyances et rituels liés au médecin renvoient autant au renforcement d'un conditionnement au médicament qu'à la suggestion qui vient potentialiser ses effets pharmacodynamiques. Dans la pratique clinique actuelle, le médecin peut rechercher cette suggestion médicamenteuse, l'effet placebo venant renforcer la réponse à un traitement actif sur un plan analgésique, par exemple(236).

Nous avons vu que tout traitement agit par des effets propres et des effets non spécifiques. Il paraît donc inutile de devoir recourir à un objet placebo pour induire un effet placebo.

Comme l'écrit le Dr Patrick Lemoine(57), il faut bien distinguer l'objet placebo de l'effet placebo :

« L'objet placebo, c'est la poudre de perlimpinpin qui soulage, guérit parfois, à condition que le thérapeute et son patient soient réunis dans la même conviction. L'effet placebo est quant à lui très différent ; c'est ce petit supplément qui fait qu'un médicament actif le sera plus et mieux encore. Au lieu d'agir au bout de trente minutes pendant quatre à cinq heures, l'aspirine va être efficace tout de suite ou presque et ceci pendant toute une journée. »

Pour survenir, l'effet placebo a donc souvent besoin d'un support sur lequel se greffer. Ce support, désigné par l'objet thérapeutique, va aider à la production d'une nouvelle hypothèse thérapeutique, se consolidant progressivement si les conditions le permettent. C'est finalement en ce sens qu'il est possible de comprendre le placebo comme un catalyseur de croyance(237).

Mais sa probabilité de survenue est en tout cas d'autant plus grande que le médecin est convaincu de l'efficacité de la thérapeutique. Les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité sont donc les mieux adaptés pour favoriser l'apparition d'un effet placebo. Il faut finalement voir le médicament comme un "placebo-plus" plutôt que le placebo comme un "médicament-moins".

La seule situation où il pourrait être légitime de prescrire un médicament placebo est celle où aucun traitement reconnu actif n'est disponible, ou que le risque iatrogène serait trop important. Mais là aussi, cette attitude n'est pas sans susciter des réserves. En effet, malgré son utilité thérapeutique, elle risque de renforcer chez le malade une confiance dans le recours obligatoire au médicament là où une attitude psychothérapeutique serait, peut-être, mieux adaptée.

L'effet placebo nous incite donc à ne pas utiliser de placebo mais à savoir susciter les facteurs non spécifiques qui peuvent amplifier toute action thérapeutique(209). Le renforcement de l'effet placebo des traitements avec un réel effet intrinsèque est d'ailleurs unanimement recommandé(238,239).

L'affirmation du lien indissociable entre le phénomène placebo et une thérapie efficace insiste sur leur combinaison, condition pour atteindre un succès thérapeutique optimal. Cette condition est à la base de toute guérison. Elle sollicite des mécanismes que l'on ne peut pas prescrire mais qu'il faut encourager tout en réduisant la gravité des dysfonctionnements biologiques concomitants. Dans ce sens, le phénomène placebo, compris comme l'engagement de la confiance du sujet en une issue favorable à laquelle il ne s'opposera pas, est l'allié indispensable de tout traitement(240).

Tout praticien doit savoir potentialiser les facteurs spécifiques d'une thérapie par une relation médecin-malade de qualité qui permettra d'induire des facteurs non spécifiques complémentaires.

Se préoccuper des facteurs psychologiques lors de tout acte thérapeutique est la conséquence clinique logique de la connaissance des mécanismes de l'effet placebo.

L'entretien avec le patient douloureux est toujours riche d'informations permettant de préciser ses attentes, ses croyances vis-à-vis des thérapeutiques. Il faut rechercher notamment les conditionnements (les réponses antérieures, favorables ou défavorables, à des traitements pour d'autres types de douleur, ...). Le contexte dans lequel ces traitements ont été administrés est également un facteur possible de conditionnement qu'il faudra rechercher ou éviter.

La connaissance, la compréhension, les croyances que le patient a d'un acte thérapeutique sont cruciales pour la manifestation d'un effet placebo. Les attentes d'efficacité, l'enthousiasme et la façon dont la confiance et la conviction sont communiqués au patient y jouent un rôle de premier plan. Le thérapeute doit savoir renforcer ces attentes par des effets de suggestion sur la pertinence du traitement.

Finalement, favoriser les processus naturels de guérison ne fait-il pas partie des missions de la médecine ? Il faut considérer l'effet placebo comme une ressource endogène de l'individu que nous, les soignants, devons d'avantage savoir mobiliser par le pouvoir d'une relation thérapeutique et d'une communication positive.

C'est pourquoi certains proposent une conduite résumée par ce conseil : "oui à l'effet placebo, non au placebo"(208).

Conclusion

L'effet placebo n'est donc pas qu'une illusion. Même s'il a pu être contesté dans sa réalité et son importance, il s'avère être un outil thérapeutique puissant qui intervient quotidiennement dans la pratique clinique et qui amène à considérer les facteurs non spécifiques et complémentaires d'une thérapeutique dans son efficacité clinique. L'effet placebo vient ainsi renforcer l'action bénéfique de tout traitement dans lequel le patient a mis sa confiance.

L'effet placebo analgésique est l'illustration parfaite des interactions possibles entre mécanismes psychologiques et neurobiologiques dans lesquels divers médiateurs chimiques jouent un rôle. Il repose ainsi sur les suggestions, les attentes et croyances des individus, les mécanismes de conditionnement, qui entraînent l'activation d'aires cérébrales impliquées dans la régulation de la douleur.

Il faut bien l'envisager comme un puissant allié pour le praticien qui sait l'utiliser, sans pour autant lui conférer une valeur exclusive. Ceci passe avant tout par une bonne connaissance des attentes et des expériences antérieures du patient.

En effet, les études sur l'effet placebo nous rappellent qu'on ne peut comprendre la maladie, et notamment la douleur, que dans l'histoire de vie du patient, pour ainsi le remettre au premier plan. Le modèle biopsychosocial appliqué à la santé doit être une priorité de la pratique quotidienne pour une meilleure efficacité thérapeutique.

Pourtant, même si l'ensemble des soignants s'accordent sur la prise en charge globale des patients en tenant compte de leur vécu, de leur histoire et de leurs représentations, force est de constater qu'en pratique, le dualisme cartésien corps/esprit persiste dans la prise en charge thérapeutique.

Les mécanismes de l'effet placebo et les facteurs intervenant dans sa genèse nous montrent pourtant que traiter médicalement une maladie ou une dysfonction organique n'est parfois pas suffisant et confirment que les patients doivent être à la fois soignés et pris en charge.

En prenant en compte les différents maux des patients, sans négliger aucune dimension, l'utilisation de toutes les thérapeutiques à disposition du praticien, grâce à leurs effets spécifiques et non spécifiques, peut permettre de répondre aux attentes du patient, même si les expériences ultérieures vécues par celui-ci peuvent au contraire rendre difficile cette prise en charge.

Chaque acte thérapeutique qu'il soit médicamenteux, physique ou psychologique, comporte sa part d'effet placebo. Et le placebo, en tant que substance inerte ou d'acte simulé, n'est pas une condition nécessaire pour qu'il se manifeste. Au contraire même, il paraît d'autant plus puissant que la thérapeutique a prouvé son efficacité réelle. Vu qu'un médicament peut être efficace par son effet spécifique et par son effet placebo, il le sera probablement moins sans optimisation de l'effet placebo.

En pratique, l'objet placebo peut avoir quelques utilités limitées, mais à vouloir en faire une base comparative pour prouver l'efficacité thérapeutique d'un *verum*, l'utilisation du placebo n'a finalement permis qu'à mettre en évidence que ce n'est pas ce que l'on prescrit ou ce que l'on administre qui importe, mais la façon dont on le fait et dont le patient le perçoit. Il nous appartient ainsi d'adopter une nouvelle approche de la maladie quelle qu'elle soit : en

plus de leur administrer des traitements, c'est dans la manière de prendre soin des patients que réside la qualité des résultats.

Il faut finalement considérer l'effet placebo analgésique comme une ressource endogène de l'individu qu'il faut savoir mobiliser.

L'objectif actuel est de convaincre la médecine et sa thérapeutique centrée sur la maladie qu'une prise en charge du patient dans sa globalité implique la prise en compte des facteurs thérapeutiques non spécifiques. Ceci est non seulement souhaitable d'un point de vue humaniste mais aussi, de façon pragmatique, indispensable à l'efficacité thérapeutique.

Le défi posé au médecin par les patients douloureux est alors d'être capable de s'ouvrir à des registres différents, sans en exclure. Outre l'exploration de la dimension médicale selon les critères de la méthode scientifique, il lui faut également faire appel à ses capacités relationnelles, élargir sa vision pour y inclure l'écoute du vécu subjectif du sujet et la prise en compte du contexte social, culturel et médico-légal dans lequel il s'inscrit.

Mais le défi concerne également la médecine moderne. La douleur, en interrogeant ses limites, suscite de multiples interrogations sur le contexte actuel de médicalisation de l'existence humaine, sur le discours social d'éradication de la douleur qui s'étend à toute forme de souffrance et sur le contexte économique de maîtrise des dépenses de santé qui ne facilitent pas le temps d'écoute, l'élargissement à une approche globale et le travail interdisciplinaire.

La médecine est un art ancien mais une science récente. A ce titre, il existe encore probablement de nombreuses zones d'ombre qui nous empêchent d'appréhender pleinement l'efficacité thérapeutique globale. Mais rappelons-nous que l'homme est un être de relation et utilise le langage. Il est important que nous, soignants, sachions d'avantage utiliser le pouvoir d'une relation thérapeutique et d'une communication positive. Car même si la médecine moderne nous a appris à plus se concentrer sur une technique de plus en plus développée pour tout diagnostiquer et tout soigner, il ne faut pas en oublier les fondements de la médecine, ceux d'Hippocrate, qui font du patient le centre du soin.

Références bibliographiques

1. MARBEAU. REMARQUES ET PENSEES, EDITION REVUE. S.I.: HACHETTE LIVRE BNF; 2016.
2. Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. Kinésithérapie, la Revue. juin 2017;17(186):44-55.
3. Procacci P, Maresca M. Histoire des concepts de la douleur. Doul et Analg. 1 sept 1988;1(3):135-8.
4. Lorin F. La douleur dans la Grèce antique. Doul et Analg. 1 mars 2005;18(1):9-11.
5. Serrie A. Histoire de la douleur Vécu de la douleur au fil des âges. Oncomagazine. 1 août 2008;2(3):8-13.
6. Tiberghien- Chatelain F. HISTORIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR. :37.
7. JOUANNA J, GOUREVITCH D. La notion de maladie chez Hippocrate. Histoire du concept de maladie. 2001;51(18):1985-93.
8. DESPOUY O. Histoire des conceptions et des traitements de la douleur dans le monde occidental de l'antiquité gréco-romaine jusqu'à la fin du XIX^e siècle. [Toulouse]: Paul Sabatier; 1998.
9. Spicher P. Le phénomène de la douleur chez l'enfant. :436.
10. Dauzat P-E. Regards médicaux sur la douleur: histoire d'un déni: Medical perspectives on pain: a history of denial. Psycho-Oncologie. juin 2007;1(2):71-5.
11. texte AA du, Ibn Sīnā A-Ḥusayn ibn ʿAbd A (0980-1037) A du texte. Le Canon d'Avicenne. [Internet]. 1447 [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b84061787>
12. Académie française, éditeur. Dictionnaire de l'Académie française. 9e éd. Paris: Impr. nationale: Julliard; 1994. 1 p.
13. Boissier de Sauvages F, Linné C von. Nosologie méthodique ou distribution des maladies en classes, en genres et en especes - Tome 4. Bruyset. Lyon; 1772.
14. Cartwright N. Nature's capacities and their measurement. 1. issued in paperback. Oxford: Clarendon Press; 1994.
15. Mitchell SW. Injuries of Nerves and Their Consequences [Internet]. J.B. Lippincott; 1872. (Milwaukee Academy of Medicine Collection). Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=kFwjTtymiS0C>
16. Cruveilhier J, Sée M. Traité d'anatomie descriptive. TOME 1er : Ostéologie, Arthrologie, Myologie. 5^{ème} édition. Asselin et Cie; 1871. 860 p.

17. Melzack, Casey KL. Sensory motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. 1968.
18. Fondras J-C. La douleur, la souffrance et le corps: enjeux pour la médecine. PSN. août 2008;6(3):155-62.
19. Boccard E. Pratique du traitement de la douleur. Rueil-Malmaison: Institut UPSA de la douleur; 2006.
20. Bragard D, Decruynaere C. Évaluation de la douleur: aspects méthodologiques et utilisation clinique. EMC - Kinésithérapie - Médecine physique - Réadaptation. janv 2010;6(3):1-10.
21. Marchand S. Comprendre et soigner la douleur. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Masson; 2008.
22. Haute Autorité de Santé - Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire
23. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
24. Binoche T, Martineau C. Guide pratique du traitement des douleurs. Paris: MMI Édition : Masson; 2005.
25. Marchand S. Bases neurophysiologiques de la douleur. In: Santé mentale et douleur [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 22 mars 2018]. p. 19-35. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0307-4_3
26. MANN C. NEURO-PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR. 2007;5.
27. Attal N, Bouhassira D. Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques. EMC - Neurologie. janv 2010;7(2):1-10.
28. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement. févr 2010;11(1):3-21.
29. Haute Autorité de Santé - Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598221/fr/prise-en-charge-diagnostique-des-neuropathies-peripheriques-polyneuropathies-et-mononeuropathies-multiples
30. Boureau F. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris: Med-Line éd.; 2004.

31. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of « nociceptive, » « peripheral neuropathic, » and « central sensitization » as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. oct 2011;27(8):655-63.
32. Queneau P. *Le médecin, le malade et la douleur*. Paris: Masson; 2004.
33. Beaulieu P, éditeur. *Pharmacologie de la douleur*. Montréal: Presses de l'Univ. de Montréal; 2005. 593 p.
34. Sol J-C, Chaynes P, Lazorthes Y. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
35. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_m/a_03_m_dou/a_03_m_dou.html
36. Bernard DO. Voies de la douleur Hyperalgésie postopératoire. :111.
37. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html
38. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
39. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*. juin 1979;6(3):305-27.
40. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res*. 2000;122:245-53.
41. Wunsch A, Plaghki L. Influence des processus émotionnels automatiques sur la perception de la douleur. *Douleur et Analgésie*. mars 2003;16(1):43-54.
42. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. juin 2003;26(6):303-7.
43. Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*. juill 2005;207(1):19-33.
44. Schenk F, Joz-Roland CT. Le processus placebo : amorcer le sujet par une « hypothèse suffisamment bonne ». *Pratiques Psychologiques*. mars 2012;18(1):13-22.
45. Melzack R. Central pain syndromes and theories of pain. *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. Raven Press. 1991;
46. Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*. mars 2000;85(1-2):19-30.
47. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1 mars 1997;349(9052):599-603.
48. Weisenberg M, Tepper I, Schwarzwald J. Humor as a cognitive technique for increasing pain tolerance. *Pain*. nov 1995;63(2):207-12.

49. Aulas J-J. Essai de décryptage Placebo et effet placebo. :15.
50. Motherby G (George), Royal College of Physicians of London. A new medical dictionary; or general repository of physic : containing an explanation of the terms, and a description of the various particulars relating to anatomy, physiology, physic, surgery, materia medica, chemistry, &c. &c. &c. Each article, according to its importance, being considered in every relation to which its usefulness extends in the healing art [Internet]. London : printed for J. Johnson, St. Paul's Church-Yard; G. G. J. and J. Robinson, Paternoster-Row; A. Hamilton, jun. and J. Murray, Fleet-Street]; 1785 [cité 12 mai 2018]. 792 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b28406989>
51. Shapiro AK. A HISTORIC AND HEURISTIC DEFINITION OF THE PLACEBO. *Psychiatry*. févr 1964;27:52-8.
52. Hooper R, Quincy J. Quincy's Lexicon-medicum : a new medical dictionary, containing an explanation of the terms in anatomy, physiology, practice of physic, materia medica, chymistry, pharmacy, surgery, midwifery, and the various branches of natural philosophy connected with medicine [Internet]. Philadelphia : Published by E. & R. Parker, M. Carey & Son, and Benjamin Warner; 1817 [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <http://archive.org/details/2557010R.nlm.nih.gov>
53. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press; 1997. 280 p.
54. Boussageon R. L'efficacité thérapeutique. Objectivité curative et effet placebo [Internet]. 2016 [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-201612091421>
55. Bruxelles J. Placebo et effet placebo dans le traitement de la douleur. *Doul et Analg*. 1 mars 2004;17(1):3.
56. Autret A. Les effets placebo: des relations entre croyances et médecines. Paris: L'Harmattan; 2013.
57. Lemoine P. Le mystère du placebo. Paris: O. Jacob; 2006.
58. Federspil G, Berti T. « Les stratégies thérapeutiques ». In : Gmerk, M.D., Histoire de la pensée médicale en Occident, vol. 3, Du romantisme à la science moderne. *Annales*. 1999;56(1):200–211.
59. Deleuze J-P-F. Histoire critique du magnétisme animal. Volume II. Paris: Harmattan; 2004.
60. Haygarth J. Of the Imagination, as a Cause and as a Cure of Disorders of the Body: Exemplified by Fictitious Tractors, and Epidemical Convulsions [Internet]. Bath: R. Crutwell; 1800. Disponible sur: <http://www.jameslindlibrary.org/haygarth-j-1800/>
61. Biert C. L'effet placebo [Internet]. 2004 [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: http://archive.wikiwix.com/cache/?url=http%3A%2F%2Fwww.scienceshumaines.com%2Findex.php%3FId%3Dfr%26id_dossier_web%3D63%26id_article%3D4068
62. Fagot-Largeault A. Les origines de la notion d'essai contrôlé randomisé en médecine. *Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences*. 1992;281-300.

63. James Lind. Traité du scorbut : divisé en trois parties, contenant des recherches sur la nature, les causes & la curation de cette maladie; avec un tableau chronologique & critique de tout ce qui a paru sur ce sujet. Paris: Chez Méquignon aîné, rue des Cordeliers près des Écoles de Chirurgie; 1783. 510 p.
64. Trousseau A, Gouraud H. Expériences homéopathiques tentées à l'Hôtel-Dieu de Paris. Journal des Connaissances Médico-Chirurgicales. Vol. 8. 1834. 241 p.
65. Bernard C. INTRODUCTION À L'ÉTUDE DE LA MÉDECINE EXPÉRIMENTALE. :316.
66. Bergmann J-F. Médicaments utiles et inutiles : notion de service médical rendu. EMC - Médecine. févr 2004;1(1):51-8.
67. Effet Placebo et douleur - Dr Fabrice Lorin [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/78-effet-placebo-et-douleur-dr-fabrice-lorin.html>
68. Montaigne M de, Balsamo J, Magnien M, Magnien-Simonin C, Legros A. Les essais. Paris: Gallimard; 2007. 1975 p. (Bibliothèque de la Pléiade).
69. Burton R, Hœpffner B, Goffaux C, Starobinski J, Pigeaud J. Anatomie de la mélancolie. [volume I] [volume I. Paris: J. Corti; 2004.
70. Cabanis PJ. Du degré de certitude de la médecine [Internet]. F.Didot; 1798. 144 p. Disponible sur: <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb30181954v>
71. Bernheim H, Laurens S. De la suggestion (1911). Paris: L'Harmattan; 2007.
72. Franklin B, Majault M-J, Arcet J d', Bailly JS, Lavoisier A-L de. Rapport des commissaires chargés par le Roi de l'examen du magnétisme animal , imprimé par ordre du Roi [Internet]. Impr. royale (Paris); 1784. Disponible sur: <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb30864062h>
73. Rivers WHR (William HR. The influence of alcohol and other drugs on fatigue. The Croonian lectures delivered at the Royal college of physicians in 1906 [Internet]. London : E. Arnold; 1908 [cité 15 mai 2018]. 156 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/influenceofalcoh00riveiala>
74. Gold H. THE XANTHINES (THEOBROMINE AND AMINOPHYLLINE) IN THE TREATMENT OF CARDIAC PAIN. Journal of the American Medical Association. 26 juin 1937;108(26):2173.
75. Vickers AJ, de Craen AJ. Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. J Clin Epidemiol. févr 2000;53(2):157-61.
76. Cornell Conferences on Therapy. Macmillan; 1947. 388 p.
77. Kaptchuk TJ. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. Bull Hist Med. 1998;72(3):389-433.
78. Wolf S. Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects; the pharmacology of placebos. J Clin Invest. janv 1950;29(1):100-9.
79. Beecher HK. THE POWERFUL PLACEBO. Journal of the American Medical Association. 24 déc 1955;159(17):1602.

80. Pichot P. A propos de l'effet placebo. *Revue de Médecine Psychosomatique*, vol , n°3. 1961;37-40.
81. Brody H. *Placebos and the philosophy of medicine: clinical, conceptual, and ethical issues*. Chicago: University of Chicago Press; 1980. 164 p.
82. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*. déc 1997;50(12):1311-8.
83. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 24 mai 2001;344(21):1594-602.
84. De Amici D, Klersy C, Ramajoli F, Brustia L, Politi P. Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. *Control Clin Trials*. avr 2000;21(2):103-14.
85. Placebo et performance sportive: placebo ou non ? | ergogeniq.com [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ergogeniq.com/placebo-et-performance-sportive-placebo-ou-non/>
86. Bailar JC. The powerful placebo and the Wizard of Oz. *N Engl J Med*. 24 mai 2001;344(21):1630-2.
87. Roustang F. (2000), *La fin de la plainte*. Paris, Odile Jacob.
88. Verne GN, Robinson ME, Vase L, Price DD. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain*. sept 2003;105(1-2):223-30.
89. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. oct 2002;99(3):443-52.
90. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. juill 2005;6(7):545-52.
91. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. nov 2004;3(11):679-84.
92. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 15 févr 2001;90(3):205-15.
93. Benedetti F, Maggi G, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I, Vighetti S, et al. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment* [Internet]. 2003 [cité 26 mars 2018];6(1). Disponible sur: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1522-3736.6.1.61a>
94. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 20 janv 1984;312(5996):755-6.
95. Haas H, Fink H, Härtfelder G. Das Placeboproblem. In: Beckett AH, Büchi J, Chen KK, Lin T-M, Haas H, Kunz W, et al., éditeurs. *Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progress in Drug Research / Progrès des recherches pharmaceutiques* [Internet]. Basel: Birkhäuser Basel; 1959. p. 279-454. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7035-1_5

96. Spiro HM. Doctors, patients, and placebos. New Haven: Yale University Press; 1986. 261 p.
97. aulas jean jacques. L'effet placebo et ses paradoxes - Afis - Association française pour l'information scientifique [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article78>
98. (Lachaux (B.) et Lemoine (P.), Placebo: un médicament qui cherche la vérité, Paris,Medsi/Mc Graw-Hill, 1988,.
99. Evans FJ. The placebo response in pain reduction. *Advances in neurology*. 1974;4:289–296.
100. Nathan PW. Success in surgery may not require cutting the tracts. *Pain*. juill 1985;22(3):317-9.
101. Boureau F, Leizorovicz A, Caulin F. [The placebo effect in bone metastatic pain]. *Presse Med*. 28 mai 1988;17(21):1063-6.
102. Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, Duncan GH. Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain*. oct 2003;105(3):481-8.
103. Villani P, Bouvenot G. [Assessment of the placebo effect of symptomatic slow-acting anti-arthritics]. *Presse Med*. 7 févr 1998;27(5):211-4.
104. Goslin D. L'effet placebo: les travaux de F. Benedetti, implications pour la relation patient-acteur de santé [Internet]. Université de Bordeaux; 2017. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/220234248>
105. Berna C, Cojan Y, Vuilleumier P, Desmeules J. Effet placebo analgésique: apport des neurosciences [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-301/Effet-placebo-analgésique-apport-des-neurosciences>
106. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1 janv 1999;19(1):484-94.
107. Benedetti F. (2008), Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford University Press.
108. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*. juill 2001;93(1):77-84.
109. Charron J, Rainville P, Marchand S. Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin J Pain*. févr 2006;22(2):204-11.
110. Jodelet D (1984) Représentation sociale: phénomènes, concept et théorie. In: *Psychologie sociale, sous la direction de Moscovici S*. Presses Universitaires de France, Paris,.
111. Cedraschi C, Piguet V, Allaz A-F. Réponse placebo: l'alliance thérapeutique au risque des attentes et des expériences. *Douleur analg*. 1 déc 2014;27(4):221-4.

112. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 16 févr 2011;3(70):70ra14.
113. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. avr 2007;128(3):264-71.
114. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr*. 1966;80(1):1-28.
115. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med*. 23 août 1993;153(16):1863-8.
116. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 5 mars 2008;299(9):1016-7.
117. Festinger L. *A Theory of Cognitive Dissonance*. Stanford University Press; 1962. 308 p.
118. Ogden J. *Psychologie de la santé*. De Boeck Supérieur; 2018. 608 p.
119. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*. 5 janv 1985;1(8419):43.
120. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. nov 1999;83(2):147-56.
121. Pavlov IP. *Les réflexes conditionnés*. Paris, Alcan, 1927.
122. Giang DW, Goodman AD, Schiffer RB, Mattson DH, Petrie M, Cohen N, et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(2):194-201.
123. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J*. déc 2002;16(14):1869-73.
124. Longo DL, Duffey PL, Kopp WC, Heyes MP, Alvord WG, Sharfman WH, et al. Conditioned Immune Response to Interferon- γ in Humans. *Clinical Immunology*. févr 1999;90(2):173-81.
125. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2007;119(6):1375-81.
126. Bykov C. *L'écorce cérébrale et les organes internes*. Moscou, Éditions en langues étrangères, 1956.
127. Wunsch A, Philippot P, Plaghki L. Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without participant's awareness. *Pain*. mars 2003;102(1-2):27-38.

128. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*. juill 1989;38(1):109-16.
129. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*. oct 1990;43(1):121-8.
130. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*. août 1997;72(1-2):107-13.
131. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 15 mai 2003;23(10):4315-23.
132. Chen ACN, Dworkin SF. Cognitive synergism of pharmacological analgesia: a new focus for analgesic treatment: *Pain*. 1981;11:S270.
133. Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *J Psychosom Res*. mai 2007;62(5):563-70.
134. De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*. avr 2002;96(3):393-402.
135. Fisher S, Fisher RL. PLACEBO RESPONSE AND ACQUIESCENCE. *Psychopharmacologia*. 21 mai 1963;4:298-301.
136. Fisher, S., & Greenberg, R. P. (1997). The curse of the placebo: Fanciful pursuit of a pure biological therapy. In S. Fisher & R. P. Greenberg (Eds.), *From placebo to panacea: Putting psychiatric drugs to the test* (pp. 3-56). Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
137. Lasagna L, Mosteller F, Von Felsinger JM, Beecher HK. A study of the placebo response. *Am J Med*. juin 1954;16(6):770-9.
138. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends in Molecular Medicine*. mai 2015;21(5):285-94.
139. de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 10 août 2001;293(5532):1164-6.
140. Harris AJ. Cortical origin of pathological pain. *Lancet*. 23 oct 1999;354(9188):1464-6.
141. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. juill 1998;80(1):1-27.
142. Caplin A, Dean M. Axiomatic methods, dopamine and reward prediction error. *Curr Opin Neurobiol*. avr 2008;18(2):197-202.
143. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*. 21 mars 2003;299(5614):1898-902.
144. de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. juin 2002;25(6):302-6.

145. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*. 19 juill 2007;55(2):325-36.
146. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2008;65(2):220-31.
147. Zubieta J-K, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 21 févr 2003;299(5610):1240-3.
148. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 31 juill 2008;59(2):195-206.
149. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*. avr 2008;9(4):314-20.
150. Berridge KC. Pleasures of the brain. *Brain Cogn*. juin 2003;52(1):106-28.
151. Noble F, Roques BP. Assessment of endogenous enkephalins efficacy in the hot plate test in mice: comparative study with morphine. *Neurosci Lett*. 9 févr 1995;185(2):75-8.
152. Roques BP. Exaltation du contrôle de la douleur par les enképhalines endogènes par inhibition de leur inactivation enzymatique, une nouvelle approche vers des analgésiques physiologiques. *Douleur et Analgésie*. déc 2009;22(4):233-41.
153. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 23 sept 1978;2(8091):654-7.
154. Baamonde A, Daugé V, Ruiz-Gayo M, Fulga IG, Turcaud S, Fournié-Zaluski MC, et al. Antidepressant-type effects of endogenous enkephalins protected by systemic RB 101 are mediated by opioid delta and dopamine D1 receptor stimulation. *Eur J Pharmacol*. 5 juin 1992;216(2):157-66.
155. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci*. 1 mai 1999;19(9):3639-48.
156. Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(1):112-6.
157. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*. 17 nov 1983;306(5940):264-5.
158. Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*. juin 1983;16(2):129-43.
159. Benedetti F. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *Journal of Neuroscience*. 9 nov 2005;25(45):10390-402.
160. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2 oct 2011;17(10):1228-30.

161. Brisson C, Chulia AJ. Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur. Limoges, France: S.C.D. de l'Université de Limoges; 2010.
162. Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci.* févr 1999;11(2):625-31.
163. Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. *Pain.* mars 2003;102(1-2):125-33.
164. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology.* janv 2011;36(1):339-54.
165. Mann C. Les antagonistes de la cholécystokinine: futurs antalgiques? *Doul et Analg.* 1 déc 1997;10(4):127-30.
166. Noble F, Derrien M, Roques BP. Modulation of opioid antinociception by CCK at the supraspinal level: evidence of regulatory mechanisms between CCK and enkephalin systems in the control of pain. *Br J Pharmacol.* août 1993;109(4):1064-70.
167. Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, Mayer DJ. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. *Science.* 21 janv 1983;219(4582):310-2.
168. Benedetti F. Cholecystokinin Type A and Type B Receptors and Their Modulation of Opioid Analgesia. *Physiology.* déc 1997;12(6):263-8.
169. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol.* juin 1997;52(2):109-25.
170. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain.* mars 1996;64(3):535-43.
171. Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof.* déc 2002;25(4):369-86.
172. Pu SF, Zhuang HX, Han JS. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) antagonizes morphine analgesia in nucleus accumbens of the rat via the CCK-B receptor. *Brain Res.* 19 sept 1994;657(1-2):159-64.
173. Benoliel JJ, Collin E, Mauborgne A, Bourgoin S, Legrand JC, Hamon M, et al. Mu and delta opioid receptors mediate opposite modulations by morphine of the spinal release of cholecystokinin-like material. *Brain Res.* 8 août 1994;653(1-2):81-91.
174. Stanfa LC, Dickenson AH. Cholecystokinin as a factor in the enhanced potency of spinal morphine following carrageenin inflammation. *Br J Pharmacol.* avr 1993;108(4):967-73.
175. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science.* 1 mars 2002;295(5560):1737-40.

176. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 20 févr 2004;303(5661):1162-7.
177. Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*. janv 2006;120(1-2):8-15.
178. Kupers R, Maeyaert J, Boly M, Faymonville M-E, Laureys S. Naloxone-insensitive Epidural Placebo Analgesia in a Chronic Pain Patient: *Anesthesiology*. juin 2007;106(6):1239-42.
179. Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*. 24 août 2005;25(34):7754-62.
180. Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 26 juin 2007;104(26):11056-61.
181. Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, et al. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 1 oct 2000;20(19):7438-45.
182. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. mai 2003;7(5):197-200.
183. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA*. 6 sept 2005;102(36):12950-5.
184. Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 19 avr 2006;26(16):4437-43.
185. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 27 août 2009;63(4):533-43.
186. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 16 oct 2009;326(5951):404.
187. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbacher G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. mars 2010;148(3):368-74.
188. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*. mars 2006;121(1-2):133-44.
189. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*. nov 2009;10(11):1113-20.

190. Balez R, Couturaud F, Touffet L. « Effet placebo », des convictions personnelles aux représentations collectives : relecture psychosociale d'un phénomène pharmacodynamique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. nov 2015;73(6):411-21.
191. Placebo: Theory, Research and Mechanisms. Edited by L. White, B. Tursky and G. E. Schwartz. (Pp. 475; illustrated; \$42.50.) Guilford Press: New York. 1985. *Psychological Medicine*. août 1986;16(03):716.
192. Berquin A. [The biopsychosocial model: much more than additional empathy]. *Rev Med Suisse*. 11 août 2010;6(258):1511-3.
193. DOISE, W. (1982). L'explication en psychologie sociale. *Sociologies*. Paris, Presses universitaires de France.
194. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med*. 19 mars 2002;136(6):471-6.
195. Landauer AA, Pocock DA. Stress reduction by oxprenolol and placebo: controlled investigation of the pharmacological and non-specific effects. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 8 sept 1984;289(6445):592.
196. Schachter S, Singer JE. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev*. sept 1962;69:379-99.
197. Fainzang S. Médicaments et société: le patient, le médecin et l'ordonnance. 1re éd. Paris: Presses Universitaires de France; 2001. 156 p. (Collection « Ethnologies-controverses »).
198. Bouckenaere D. La douleur chronique et la relation médecin-malade, Summary. *Cahiers de psychologie clinique*. 1 mars 2007;no 28(1):167-83.
199. Ostermann G. La plainte fonctionnelle. *Doul et Analg*. 1 juin 2001;14(2):119-26.
200. Algret C, Pimont M, Bourlot D. La douleur chronique en soins palliatifs ou... empreinte de l'insaisissable. *Éthique & Santé*. déc 2011;8(4):198-203.
201. Laurent B. La douleur chronique : une communication difficile. /data/revues/16245687/00020001/39/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 11 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/81847>
202. Peters ML, Vlaeyen JWS, Weber WEJ. The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain disability. *Pain*. janv 2005;113(1-2):45-50.
203. Selfe SA, Van Vugt M, Stones RW. Chronic gynaecological pain: an exploration of medical attitudes. *Pain*. août 1998;77(2):215-25.
204. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*. 10 oct 2003;302(5643):290-2.
205. Cormier S. L'apport des attentes du patient à la gestion de la douleur chronique. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. déc 2017;18(6):274-81.

206. Cormier S, Lavigne GL, Choinière M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*. févr 2016;157(2):329-38.
207. Bocher R. La solution douloureuse. *Doul et Analg*. 1 déc 1999;12(4):305-7.
208. Fondras J-C. Placebo et douleur : représentations, présupposés et enjeux. *Douleur et Analgésie*. déc 2006;19(4):87-90.
209. Comprendre l'effet placebo pour mieux traiter la douleur [Internet]. [cité 3 mars 2018]. Disponible sur: https://ac-els-cdn-com.ezproxy.unilim.fr/S0248866304004175/1-s2.0-S0248866304004175-main.pdf?_tid=d270a893-7723-48cf-8dbc-0e29e6775c6b&acdnat=1520091319_ff0e986bfa353e7906c3c94a6c4020eb
210. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth*. déc 2009;9(12):39-47.
211. Berthelot J-M, Maugars Y, Abgrall M, Prost A. Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine*. févr 2001;68(1):65-70.
212. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 22 déc 2010;5(12):e15591.
213. Skrabanek P, MacCormick J, Morin Y. Idées folles, idées fausses en médecine. 1992.
214. Fainzang S. Douleur et placebo. Approche anthropologique. *Doul et Analg*. 1 mars 2004;17(1):33-7.
215. L'effet placebo en rhumatologie : des nouveautés [Internet]. [cité 3 mars 2018]. Disponible sur: https://ac-els-cdn-com.ezproxy.unilim.fr/S1169833010001845/1-s2.0-S1169833010001845-main.pdf?_tid=83b32370-f6fe-440a-8617-0f82ae88c264&acdnat=1520091175_33eb217519666493a8e10f2356d134f8
216. Buckalew LW, Coffield KE. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol*. août 1982;2(4):245-8.
217. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol*. avr 1960;5:483-6.
218. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An Evaluation of Internal-Mammary-Artery Ligation by a Double-Blind Technic. *New England Journal of Medicine*. 28 mai 1959;260(22):1115-8.
219. Beecher HK. Surgery as placebo: a quantitative study of bias. 1961. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(4):35-45.
220. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 11 juill 2002;347(2):81-8.
221. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet*. 10 juin 1972;1(7763):1279-82.

222. Schapira K, McClelland HA, Griffiths NR, Newell DJ. Study on the Effects of Tablet Colour in the Treatment of Anxiety States. *BMJ*. 23 mai 1970;2(5707):446-9.
223. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 16 mai 1981;282(6276):1576-8.
224. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 30 1980;303(18):1038-41.
225. Hróbjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *European Journal of Clinical Pharmacology*. juill 1996;50(5):345-8.
226. Balint M. (1996), *Le médecin, son malade et la maladie*. Paris, Payot.
227. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and Instruction of Patients: A Study of Doctor-Patient Rapport. *New England Journal of Medicine*. 16 avr 1964;270(16):825-7.
228. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 10 mars 2001;357(9258):757-62.
229. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 9 mai 1987;294(6581):1200-2.
230. Kaplan SH, Greenfield S, Ware JE. Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care*. mars 1989;27(3 Suppl):S110-127.
231. Gryll SL, Katahn M. Situational factors contributing to the placebos effect. *Psychopharmacology (Berl)*. 31 mai 1978;57(3):253-61.
232. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 3 mai 2008;336(7651):999-1003.
233. Wolf S. The pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev*. déc 1959;11:689-704.
234. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. juill 2013;93(3):1207-46.
235. Benedetti F. *The patient's brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford: Oxford University Press; 2011. 284 p.
236. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565-90.
237. Beauregard M. Mind does really matter: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Prog Neurobiol*. mars 2007;81(4):218-36.
238. Pollo A, Benedetti F. Placebo response: relevance to the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. mai 2008;34(2):331-49.

239. Miller FG, Rosenstien DL. The nature and power of the placebo effect. J Clin Epidemiol. avr 2006;59(4):331-5.
240. Noon JM. Placebo to credebo: the missing link in the healing process. Pain reviews. 1 juill 1999;6(2):133-42.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Intérêt thérapeutique de l'effet placebo dans la prise en charge de la douleur

La douleur est actuellement un des problèmes de santé publique les plus reconnus. En cabinet de médecine générale, elle représente à ce jour une part importante des prises en charge en soins primaires. Pourtant, phénomène complexe et multidimensionnel qui touche l'homme dans toute son globalité, elle n'est pas toujours facile à traiter. Elle n'a d'ailleurs pas toujours eu la même considération au cours du temps, sa conceptualisation revenant aux études récentes sur ses mécanismes et ses thérapeutiques.

Ces études ont ainsi permis de mettre en évidence un effet antalgique qui ne dépendait pas du traitement administré. L'effet placebo antalgique est l'illustration parfaite des interactions possibles entre mécanismes psychologiques et neurobiologiques dans lesquels divers médiateurs chimiques jouent un rôle, notamment le système opioïde endogène.

L'effet placebo antalgique repose ainsi sur les suggestions, les attentes et croyances des individus, les mécanismes de conditionnement, qui entraînent l'activation d'aires cérébrales impliquées dans la régulation de la douleur. Il importe de tenir compte des représentations du patient sur son vécu de la douleur, qui peuvent aider à la mise en place d'un contexte de soins favorisant son apparition.

Au-delà de la simple substance inerte, l'effet placebo est un facteur non spécifique qui permet d'amplifier l'efficacité thérapeutique. Il se retrouve dans chaque acte, et le médecin doit savoir le mobiliser pour amplifier l'efficacité de chaque traitement. L'étude de l'effet placebo nous rappelle à quel point la relation entre médecin et patient est primordiale à privilégier pour continuer de pratiquer une médecine efficiente.

Mots-clés : douleur, effet placebo

Therapeutic benefit of the placebo effect in the management of pain

Pain is currently one of the most recognized public health problems. In general practice, it represents to date an important part of primary care management. However, as a complex and multidimensional phenomenon that affects man in his entirety, it is not always easy to treat. Moreover, it has not always had the same consideration over time, its conceptualization returning to recent studies on its mechanisms and therapeutics.

These studies thus revealed an analgesic effect that did not depend on the treatment administered. The analgesic placebo effect is a perfect illustration of the possible interactions between psychological and neurobiological mechanisms in which various chemical mediators play a role, notably the endogenous opioid system.

The analgesic placebo effect is thus based on the suggestions, expectations and beliefs of individuals, the conditioning mechanisms, which lead to the activation of brain areas involved in pain regulation. It is important to take into account the patient's representations of his or her experience of pain, which can help to set up a context of care conducive to its appearance.

Beyond the simple inert substance, the placebo effect is a non-specific factor that amplifies therapeutic efficacy. It is found in each act, and the doctor must know how to mobilize it to amplify the effectiveness of each treatment. The study of the placebo effect reminds us how important the doctor/patient relationship is to continue practicing efficient medicine.

Keywords : pain, placebo effect

