

Placebo et effet placebo (première partie) : définition, aspects cliniques, mécanismes

Placebo and placebo effects (first part) : definition, clinical aspects, mechanisms

P. Kinnaert

Chef de Service honoraire, Hôpital Erasme

RESUME

Il existe une abondante littérature consacrée au placebo et à l'effet placebo. Le présent article essaie de fournir une définition précise de ces concepts et de faire le point de nos connaissances sur ce sujet. Considérant que la plupart des travaux étudiant ce phénomène manquent de rigueur, certains auteurs nient son existence. Toutefois, les progrès récents en neuroscience permettent de l'objectiver et d'en expliquer les mécanismes.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 499-504

ABSTRACT

There are many papers devoted to placebo and placebo effects. The present article tries to provide a precise definition of these concepts and to take stock of our knowledge on this topic. Considering that most of the publications dealing with this phenomenon are of poor scientific quality, some authors deny its existence. However recent findings in neuroscience show that it is a reality and explain its mechanisms.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 499-504

Key words : placebo, placebo effect, nocebo, suggestion, neuroscience

INTRODUCTION

La première partie de cet article est une revue de la littérature concernant la définition, les propriétés et les modes d'action du placebo. Ces connaissances serviront de base à une deuxième partie qui sera consacrée aux aspects éthiques de l'utilisation du placebo en clinique et en recherche médicale.

PLACEBO, EFFET PLACEBO, NOCEBO

Ceux qui furent étudiants en médecine, il y a une cinquantaine d'années, se souviennent que pendant leur stage en chirurgie, on leur enseignait qu'il fallait utiliser les morphiniques avec parcimonie et ne pas dépasser certaines doses journalières qui seraient actuellement jugées insuffisantes pour contrôler la douleur postopératoire. Si le patient continuait à se plaindre, on pouvait lui prescrire un placebo : une injection de sérum physiologique qui le soulageait parfois. Le placebo (du latin *placere* : plaire) était donc pour nous, une substance sans activité pharmacologique ordonnée pour satisfaire une demande du patient : le plus souvent obtenir un calmant de la douleur. Les conséquences favorables de ce

traitement observées dans certains cas constituaient l'effet placebo. Cette définition incomplète est encore très répandue de nos jours. On peut ainsi lire dans le *Garnier Delamare*, le dictionnaire des termes de médecine, que le placebo est une " préparation pharmaceutique (pilule, cachet, potion, etc.) dépourvue de tout principe actif et ne contenant que des produits inertes "1. Wolf démontrait pourtant, il y a plus d'un demi siècle, qu'on peut obtenir dans certaines conditions avec des produits actifs, des résultats totalement indépendants de leurs propriétés pharmacologiques. Il rapportait deux observations de patientes (une femme enceinte et une malade dépressive) souffrant de nausées et de vomissements chroniques qui avaient été guéries pendant 24 heures et dont l'enregistrement du péristaltisme gastrique s'était normalisé après administration d'un vomitif, le sirop d'ipéca qui leur était présenté comme un antiémétique puissant2. Quelques années plus tard, il décrivait dans une courte série de patients des " réactions toxiques ", que nous appellerions actuellement des effets indésirables, après ingestion de comprimés de lactose que les malades prenaient pour une médication anxiolytique. Il s'agissait le plus souvent de plaintes mineures telles qu'une

impression de tête vide, de la somnolence ou un manque d'appétit mais il y eut trois cas plus sérieux présentant une association de troubles digestifs (nausées, douleurs épigastriques, diarrhée) et de palpitations avec en plus, une éruption cutanée dans deux cas³.

A peu près à la même époque, Beecher et son équipe faisaient les mêmes constatations dans le domaine du traitement de la douleur postopératoire^{4,5}. Ils utilisaient un protocole expérimental où le malade et l'observateur ignoraient si le produit injecté était de la morphine ou du sérum physiologique. Ils enregistrèrent avec celui-ci un effet bénéfique dans certains cas mais aussi diverses manifestations désagréables (bouche sèche, céphalées, bouffées de chaleur, troubles digestifs divers, fatigue, somnolence). Ils attribuèrent en outre une partie de l'action antalgique de la morphine à l'effet placebo qui s'observe donc aussi bien avec des substances actives qu'avec des produits inertes. De plus, on se rendit rapidement compte que le phénomène n'est pas limité aux préparations pharmaceutiques, il se voit aussi avec les autres formes de traitement. Dans un article paru en 1961, Beecher évaluait les publications concernant la ligature des artères mammaires internes, une opération alors pratiquée pour soulager les douleurs angoreuses. Deux études où elle était comparée à un simulacre chirurgical (incisions cutanées sans ligature des artères) venaient d'en démontrer l'inutilité. Beecher concluait que l'amélioration subjective temporaire signalée par 30 % des patients quelle que soit l'intervention réalisée était l'expression d'un effet placebo⁶.

Les répercussions fâcheuses du placebo sont aussi appelées effet nocebo (du latin *nocere* : nuire) par certains auteurs (exemple : nausée après ingestion d'une pilule de lactose que le sujet prend pour un somnifère)^{7,8} mais il existe une certaine confusion dans la littérature au sujet de ce terme. Hahn prétend qu'il faut le réserver aux symptômes constatés lorsque l'expérimentateur suggère que la substance inerte (le nocebo) pourrait provoquer des conséquences désagréables (exemple : déclenchement d'une crise d'asthme après administration d'un aérosol de sérum physiologique présenté comme un broncho-constricteur)⁹. Nous n'entrons pas dans ces distinctions subtiles. Dans cet article, l'effet placebo englobera à la fois les effets bénéfiques et indésirables. Nous le définirons comme l'ensemble des conséquences positives et/ou négatives d'un traitement indépendantes de son action spécifique. Il s'observe aussi bien après administration d'une substance active ou inerte qu'après une intervention physique (exemple : chirurgie) ou psychique (entretien non dirigé). En recherche clinique, le groupe placebo est un groupe témoin qui permet par comparaison avec les patients soumis à une thérapie expérimentale de préciser l'action réelle de celle-ci. Le placebo n'a, dans ce cas, aucune visée thérapeutique, c'est un leurre utilisé dans les essais à double insu pour éliminer les biais d'interprétation qui pourraient résulter de la connaissance du traitement subi par le sujet.

PROPRIETES DU PLACEBO

On a coutume d'attribuer au placebo et à l'effet placebo, des caractéristiques qui ont été le plus souvent établies dans des travaux anciens datant d'une époque où la recherche clinique n'avait pas la rigueur qu'elle a acquise de nos jours. Les séries étaient courtes, sans randomisation, les observateurs connaissaient le traitement subi par les sujets et l'analyse statistique des résultats manquait ou était incorrecte selon nos critères actuels. Il faut donc garder à l'esprit que la plupart des propriétés attribuées au placebo, bien que très vraisemblables n'ont pas été formellement démontrées.

L'effet placebo peut être favorable ou défavorable. Il est imprévisible ; l'administration de sérum physiologique proposé comme médicament antalgique soulage des pourcentages variables de malades dans les diverses publications et le résultat d'une première injection ne permet pas de prédire celui d'une deuxième. Certaines personnes réagissent toujours à un produit inerte, les répondeurs, d'autres sont toujours réfractaires, les non-répondeurs, et une troisième catégorie répond de façon irrégulière^{4,5}. Les proportions relatives de ces trois groupes varient en fonction de la pathologie et de la population étudiées. Les essais randomisés investiguant l'action de la cimétidine et de la ranitidine sur l'évolution de l'ulcère gastro-duodéal montrent un taux de cicatrisation sous placebo de 7 % au Brésil et de 59 % en Allemagne. A l'opposé, le placebo ne modifie pas l'hypertension artérielle en Allemagne alors qu'il induit une modeste réduction de la pression diastolique dans d'autres pays. Il y a en outre une corrélation statistiquement significative entre les taux de guérison de l'ulcère gastro-duodéal sous placebo et sous drogue active¹⁰. Certains auteurs affirment qu'il n'y a pas de personnalité particulière ou de trait de caractère que l'on puisse mettre en relation avec une réponse positive ou négative au placebo¹¹. Mais d'autres ont remarqué que les malades qui observent les prescriptions du médecin sont plus susceptibles d'éprouver des effets favorables que ceux qui les suivent moins scrupuleusement¹². Les chercheurs évaluant l'efficacité du propranolol chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde constatèrent un fait curieux. La mortalité à un an qui était de 1,4 % pour les patients disciplinés passait à 4,2 % pour ceux qui prenaient le médicament irrégulièrement, ce qui semble logique, mais elle était aussi plus élevée pour ceux qui avaient consommé moins de 75 % des comprimés de placebo (7 %) que pour les malades suivant rigoureusement les instructions (3 %). L'effet placebo n'est pas permanent dans les affections chroniques. L'amélioration signalée par un tiers des individus souffrant d'angor soumis à une ligature d'artère mammaire interne ou à un simulacre d'opération durait une dizaine de jours à quelques semaines⁶. Un placebo administré à l'insu du patient n'a aucun effet. Une injection intraveineuse de sérum physiologique présenté comme un puissant antalgique calme la douleur provoquée par un garrot chez des volontaires répondeurs alors qu'elle est

inefficace quand elle est pratiquée sans qu'ils en soient conscients¹³. L'action du placebo peut être influencée par son conditionnement, sa couleur, la dose ou le nombre de prises. Blackwell et coll. recrutèrent 56 étudiants en médecine acceptant de se soumettre à une expérimentation sur les effets physiologiques et psychologiques d'une prise unique d'une drogue stimulante ou sédative. Ils les répartirent en quatre groupes où chaque individu recevait une ou deux capsules vides de couleur rose ou bleue. Les capsules bleues produisirent une sédation chez un plus grand nombre de jeunes gens que les capsules roses. Près d'un tiers des sujets se plaignirent d'effets secondaires (principalement des céphalées, un manque de concentration ou des vertiges) qui étaient plus sévères chez ceux qui avaient reçu deux capsules¹⁴. D'autres auteurs ont aussi constaté que l'augmentation de la dose de placebo s'accompagne d'une fréquence plus élevée d'effets indésirables (surtout des troubles digestifs, de la somnolence et des vertiges) lorsque l'administration se poursuit pendant plusieurs jours^{15,16}. Plus récemment, de Craen et coll. examinèrent les pourcentages de guérison chez des patients souffrant d'ulcère duodéal traités par placebo dans 79 études réalisées entre 1977 et 1994. Le taux de cicatrisation était de 44,2 % pour les patients qui prenaient 4 doses par jour dans 51 essais cliniques, il tombait à 36,2 % pour les 26 essais où le protocole ne prévoyait que deux prises par 24 heures. Ce travail suggère une relation entre la fréquence d'administration d'un placebo et son action mais les auteurs n'ont pas pu garantir que les deux populations (2 prises vs 4 prises) étaient comparables¹⁷. Une autre revue de la littérature semble indiquer que la couleur joue un rôle dans la perception de l'activité des médicaments par les patients. Le rouge, l'orange et le jaune seraient le plus souvent considérés comme stimulants alors que le bleu et le vert seraient plutôt perçus comme tranquillisants. Le manque de cohérence des résultats empêche cependant de tirer des conclusions indiscutables de l'ensemble de ces publications. Une des études sélectionnées montrait que les capsules sont plus efficaces que les comprimés¹⁸. Certains auteurs affirment que les actes techniques (injection, kinésithérapie, ultrasons, etc.) ont un effet placebo plus marqué que l'ingestion d'une substance inerte mais les arguments qu'ils invoquent sont assez faibles^{19,20}. Une méta-analyse récente regroupant 22 essais cliniques testant l'efficacité du sumatriptan dans le traitement de la crise migraineuse montre que, parmi les témoins, 26 % étaient soulagés par un placebo oral et 32 % par une injection sous-cutanée de sérum physiologique. Toutefois les deux groupes provenaient d'études réalisées sur des populations différentes et, à nouveau, il n'est pas possible de certifier qu'ils sont tout à fait comparables²¹. Un article plus convaincant a été publié en 1992 par des physiothérapeutes hollandais et des membres du département d'épidémiologie et de biostatistique de l'Université du Limbourg. Il s'agit cette fois d'une étude prospective randomisée à double insu qui recrutait des individus se plaignant depuis au moins 6 semaines de douleurs dorsales et cervicales non spécifiques pour tester l'efficacité de diverses modalités thérapeutiques.

Elle montre que les patients des groupes témoins soumis à un simulacre de traitement par diathermie ou par ultrasons (les appareils utilisés ne fonctionnaient pas) avaient en moyenne l'impression d'aller un peu mieux que ceux suivis régulièrement par un généraliste prescrivant des anti-inflammatoires alors que l'amélioration fonctionnelle, très modeste d'ailleurs, était la même dans toutes les séries²². Enfin, une publication récente compare l'effet d'un simulacre d'acupuncture à celui d'une pilule inerte sur des douleurs du bras (tendinites, épicondylites, névralgies, etc.) secondaires à des mouvements répétitifs. Après deux semaines, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes. Toutefois, la poursuite du traitement pendant 4 à 6 semaines supplémentaires s'est soldée par un très léger avantage en ce qui concerne l'évaluation subjective de la douleur (1,8 mm/semaine sur une échelle de 100 mm) pour les patients soumis au simulacre d'acupuncture alors que le bilan fonctionnel était identique pour les deux types de placebo²³. Le rituel accompagnant la thérapie impressionnerait favorablement certaines personnes en leur donnant la sensation qu'on les soigne plus efficacement.

Le médecin peut être lui-même un facteur de l'effet placebo ; on parle parfois d'iatroplacebogenèse. Des patients d'une clinique dentaire reçurent, comme prémédication, une capsule verte ne contenant aucun produit actif, avant de subir une anesthésie loco-régionale de la mâchoire. Au moment de l'infiltration, ceux à qui la capsule avait été administrée par un praticien enthousiaste vantant ses vertus calmantes étaient moins anxieux et ressentaient une douleur de plus faible intensité que les sujets à qui on l'avait donnée sans commentaire²⁴. Thomas K.B. a suivi dans une consultation de médecine générale 200 individus se plaignant de troubles variés pour lesquels la mise au point clinique ne décelait aucune anomalie. Il les a répartis en 4 groupes. Les deux premiers bénéficiaient d'une consultation " positive ", c'est-à-dire qu'un diagnostic précis était communiqué au patient, accompagné dans la première série par la prescription d'un placebo dont l'efficacité était garantie par le praticien et dans la seconde par l'affirmation qu'aucun traitement n'était nécessaire puisque la guérison spontanée était assurée. Les deux derniers groupes subissaient une consultation " négative " où le médecin déclarait ne pas connaître la cause des symptômes mineurs du patient pour lesquels il ne lui donnait par conséquent aucun traitement ou encore qu'il prescrivait un médicament (en réalité un placebo) dont il ne pouvait certifier l'utilité. Au bout de deux semaines, 64 % des bénéficiaires d'une consultation " positive " allaient mieux contre 39 % des personnes soumises à une consultation " négative ". Il n'y avait pas de différence entre celles qui avaient reçu un placebo et celles qui n'avaient pas été traitées²⁵. Cette observation met en lumière l'importance de la qualité de la relation entre le malade et son thérapeute. En fait, le rôle majeur de la suggestion a été démontré dans une expérience spectaculaire réalisée il y a de nombreuses années par Luparello et coll. Ces chercheurs administrèrent un aérosol de sérum physiologique à

40 asthmatiques en leur disant qu'il s'agissait d'une substance bronchoconstrictrice. Ils déclenchèrent ainsi 12 crises d'asthme qu'ils guérissent par un nouvel aérosol de sérum physiologique qu'ils firent passer cette fois pour un bronchodilatateur²⁶. On voit que la nature de l'information et son caractère plus ou moins convaincant influencent les résultats. C'est sans doute ce qui explique la différence observée entre l'effet du placebo thérapeutique et l'action souvent moins favorable du placebo dans les essais cliniques. Dans le premier cas, on dupe le patient en lui affirmant qu'il bénéficiera d'un traitement efficace. Dans le deuxième, au contraire, les malades doivent être informés correctement lors de la procédure du consentement éclairé et savent qu'ils ont une chance sur deux de recevoir un produit inactif ce qui réduit leurs espérances²⁷. En outre, on les met au courant des effets indésirables du médicament testé que l'on voit dès lors apparaître dans le groupe témoin sous placebo²⁸.

EFFET PLACEBO : MYTHE OU REALITE ?

Quelques philosophes et anthropologues critiquent la terminologie actuelle et soulignent qu'il est paradoxal de parler de l'effet d'une substance inactive ou d'une intervention simulée. Il vaudrait mieux selon eux considérer qu'il s'agit d'une réponse à une action qui a une signification et qui fait sens pour le malade^{29,30}. Nous n'entrerons pas dans cette discussion malgré son intérêt philosophique, psychologique et sémantique. Nous respecterons l'usage courant.

Plus interpellant, à notre avis, est l'article de Kienle et Kiene paru il y a quelques années dans la *Journal of Clinical Epidemiology*³¹. Après avoir analysé 800 publications en langues anglaise et allemande, ces auteurs affirment qu'il n'y a aucune preuve scientifique formelle d'un effet placebo. Selon eux, les études consacrées à ce sujet sont toutes de qualité médiocre, présentent des défauts de méthodologie, des biais dans l'enregistrement des symptômes, des erreurs d'interprétation et leurs résultats peuvent s'expliquer par d'autres facteurs. Il est évident qu'il faut tenir compte de l'évolution naturelle de l'affection. Un rhume guérit sans médicament, un ulcère duodénal peut cicatriser spontanément, les douleurs articulaires ou musculaires s'améliorent souvent sans aucun traitement. Certaines maladies chroniques ont une évolution fluctuante et il est dans ce cas difficile d'attribuer un effet bénéfique ou néfaste à la prise d'une substance qu'elle soit active ou inerte. McDonald et coll. considèrent que l'effet placebo est attribuable à la régression statistique³². Ce phénomène bien connu est la tendance qu'ont les données expérimentales extrêmes à se rapprocher de la moyenne lorsqu'on répète les mesures. Il est aléatoire donc imprévisible pour un patient donné tout comme l'effet placebo. La régression statistique est proportionnelle au degré d'anormalité de l'observation initiale. Plus la pression artérielle d'un hypertendu est élevée lors d'un premier examen, plus grandes sont les chances de constater une réduction spontanée des valeurs tensionnelles lors des examens suivants, avec ou sans traitement

d'ailleurs. Enfin, la régression statistique est d'autant plus marquée que la mesure est imprécise or le placebo est particulièrement efficace sur certains symptômes tels que la douleur ou l'anxiété dont l'évaluation est subjective. D'autres facteurs, ignorés de l'expérimentateur, peuvent expliquer les améliorations attribuées au placebo. Le malade hypertendu sera moins inquiet une fois qu'il est pris en charge. Plus calme, sa tension artérielle aura tendance à baisser. D'autre part, il peut aussi, à l'insu de son médecin, modifier son alimentation, restreindre ses apports en sel, cesser de fumer, changer son mode de vie en évitant les situations de stress¹⁹.

Une enquête réalisée auprès de 414 individus bien portants, ne prenant aucun médicament, a révélé que 81 % d'entre eux avaient présenté dans les 72 heures précédentes un ou plusieurs symptômes fréquemment rencontrés dans les listes des réactions indésirables aux médicaments. Ces manifestations ne devraient donc pas être attribuées au placebo puisqu'elles se rencontrent fréquemment dans la population normale³³. Enfin, lorsque les patients ont été préalablement traités par un produit actif pour la même affection, l'effet d'une substance inerte est en réalité un réflexe conditionné. Ainsi, une pilule de lactose a une action soporifique plus marquée chez des personnes insomniaques ayant déjà réagi favorablement à la prise d'une benzodiazépine que chez celles qui n'ont jamais pris de somnifères³⁴. On peut constater le même phénomène pour les effets indésirables. Certains patients ayant présenté des vomissements secondaires à une chimiothérapie intraveineuse développent les mêmes malaises après chaque injection ultérieure quelle que soit la substance prescrite. Ces symptômes désagréables peuvent parfois se produire sans intervention médicale. Une de nos patientes ayant subi une chimiothérapie en 1980 à l'institut Bordet, nous racontait quinze ans plus tard qu'elle devenait nauséuse chaque fois qu'elle passait à proximité de cette institution.

Ernst et Resch pensent qu'il faut distinguer l'effet placebo réel de l'effet placebo perçu qui est d'après eux, l'addition des manifestations attribuables uniquement à l'administration du produit inerte (effet placebo réel) aux conséquences de tous les facteurs qui viennent d'être décrits¹⁹. Il faudrait par conséquent comparer dans chaque expérimentation deux groupes de patients l'un recevant un placebo et l'autre laissé sans traitement pour définir l'effet réel. Ce genre de protocole se heurte immédiatement à deux difficultés qui agissent en sens inverse sans nécessairement s'annuler. La première est l'effet Hawthorne, ainsi appelé parce qu'il fut découvert au début du 20^{ème} siècle à la *Western Electric Company* de Hawthorne dont les dirigeants désiraient vérifier si l'éclairage du plan de travail des ouvriers augmentait leur rendement. A la surprise générale, on constata que la productivité des sujets du groupe témoin travaillant à la lumière naturelle était également augmentée du simple fait de leur participation à l'étude. Depuis lors, ce phénomène a également été observé

dans plusieurs essais cliniques en médecine. L'autre difficulté est l'impossibilité de comparer le placebo à l'absence de traitement à l'insu des malades. Celui qui reçoit un placebo croit qu'il absorbe une drogue efficace alors que l'individu témoin sait qu'il n'est pas traité. Cette situation influence leur évaluation du niveau de douleur, du degré d'anxiété, de la qualité du sommeil ou d'autres critères subjectifs fréquemment utilisés en recherche. Une publication récentes collationnant 114 essais cliniques comportant un groupe placebo pharmacologique (pilule inactive), physique (simulacre de physiothérapie) ou psycho-logique (entretien banal) et un groupe non traité (il y avait le plus souvent un troisième groupe recevant un traitement actif) suggère fortement un tel biais. Le placebo y a une action favorable modeste sur la douleur et quelques autres symptômes subjectifs alors qu'il est sans effet lorsque les conclusions sont basées sur des données objectives (examens sanguins)³⁵. Toutefois, ce travail regroupe des études disparates où les malades ont été recrutés par des équipes distinctes usant de critères de sélection et de méthodes d'évaluation différents pour des pathologies variées. De l'aveu des auteurs, c'est une faiblesse de leur article. Malgré une analyse statistique très fouillée, ils ne peuvent exclure avec certitude la possibilité d'un effet de certaines formes de placebo pour l'une ou l'autre affection ou sous-population de patients.

Curieusement, ceux qui nient l'existence d'un effet placebo, ne discutent jamais les faits rapportés par Levine, Gordon et Fields en 1978 même s'ils incluent parfois ces données dans leurs méta-analyses. Ces chercheurs constatèrent que la naloxone, un antagoniste de la morphine, bloquait l'effet antalgique d'une injection de sérum physiologique chez des patients soulagés par ce placebo après extraction d'une dent de sagesse. Les endorphines étaient donc vraisemblablement responsables de cette analgésie³⁶. A l'appui de cette hypothèse, on peut maintenant citer plusieurs travaux, notamment les élégantes expériences réalisées à Turin par Fabrizio Benedetti. En utilisant un modèle de douleur de la main causée par un garrot, il a pu confirmer chez des volontaires sains répondeurs (soulagés par une injection de sérum physiologique) que la naloxone inhibait l'effet placebo. De plus, celui-ci était potentialisé par une injection de proglumide, un antagoniste de la cholécystokinine¹³. Donc, l'effet placebo ne s'explique pas uniquement par une libération d'endorphines et une activation des récepteurs opioïdes cérébraux. La cholécystokinine module cette action favorable et intervient également dans l'effet nocebo (l'effet placebo négatif). Des patients consentants reçurent après une thoracoscopie, une injection intraveineuse d'une solution saline présentée comme une substance augmentant temporairement la douleur dont l'intensité moyenne fut calculée pour des séries de 18 malades. Celle-ci s'accrut effectivement après l'administration du sérum physiologique mais resta inchangée dans un groupe recevant 5 mg de proglumide par voie veineuse³⁷.

L'imagerie fonctionnelle cérébrale permet maintenant de visualiser les modifications d'activité du système nerveux central provoquées par un placebo^{38,39}. Récemment, Zubieta et coll. ont utilisé le PET-scan dans un modèle de douleur provoquée par l'injection d'une solution hypertonique de chlorure de sodium dans le masséter de volontaires sains. Ils ont montré un accroissement de l'activation des récepteurs opioïdes dans diverses régions du cerveau après administration d'un placebo présenté comme une substance antalgique expérimentale. Ils ont aussi demandé à ces personnes d'estimer, avant l'administration du produit testé, le soulagement qu'elles en espéraient sur une échelle graduée allant de 0 (aucun effet) à 100 (disparition de la douleur). Il existait une relation entre cette valeur et l'activation des récepteurs opioïdes dans le cortex préfrontal dorso-latéral⁴⁰. Le placebo n'a pas d'activité pharmacologique mais la suggestion d'un effet favorable suscite chez certaines personnes une attente, une espérance qui modifie la réponse de leur système nerveux à la douleur en augmentant la libération d'endorphines qui activent les récepteurs opioïdes.

Les circuits neuronaux de la douleur ne sont pas les seuls réseaux de neurotransmission impliqués dans l'effet placebo. On a pu démontrer chez certains malades atteints de maladie de Parkinson, à l'aide du PET-scan, qu'une injection sous-cutanée de sérum physiologique provoque une libération de dopamine dans le striatum, du même ordre de grandeur que celle provoquée par des doses thérapeutiques de levedopa ou d'apomorphine. Ce phénomène est plus marqué chez les sujets qui éprouvent une amélioration clinique que chez ceux qui ne signalent aucune modification de leurs symptômes. Comme le système dopaminergique régule plusieurs fonctions du système nerveux central, notamment, les interactions neuronales déclenchées par l'espoir d'une récompense, de la Fuente-Fernández et coll. concluent que la libération de dopamine dans le striatum de certains parkinsoniens est liée au fait que le patient anticipe une récompense c'est-à-dire un effet bénéfique^{41,42}.

Il ne fait donc aucun doute que divers médiateurs chimiques jouent un rôle dans l'effet placebo dont on ne peut nier la réalité. Comment, dès lors, expliquer que certains auteurs, le plus souvent des épidémiologistes ne peuvent le mettre en évidence dans leurs méta-analyses d'essais cliniques ? Outre le fait déjà mentionné plus haut que les personnes recrutées dans ce genre d'expérience ne s'attendent pas nécessairement à une action bénéfique (puisqu'elles savent qu'elles peuvent recevoir une substance inactive), il faut remarquer que ces protocoles étudient des populations composées de sujets répondeurs et non-répondeurs. L'effet placebo peut être dilué dans l'analyse globale des résultats. A l'opposé, les neurophysiologistes sélectionnent habituellement des individus répondeurs et ceux-ci sont convaincus qu'ils reçoivent un produit actif. Le contexte expérimental est différent et souligne l'importance du pouvoir de suggestion exercé par le thérapeute sur

certain patients. L'effet placebo peut ainsi s'ajouter à l'action pharmacologique d'un médicament mais il ne faut toutefois pas s'attendre à des miracles. Hervé Allain déclarait récemment dans une interview : " Plus on s'achemine vers des données objectives, mesurables, où le cerveau de la personne a peu de place, moins l'effet placebo est observé "43.

Remerciements

Je remercie Mme F. Mohamed pour la dactylographie de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T : Dictionnaire des termes de médecine, 27^{ème} édition. Paris, Maloine, 2002
- Wolf S : Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects – the pharmacology of placebos. *J Clin Invest* 1950 ; 29 : 100-9
- Wolf S : Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *JAMA* 1954 ; 155 : 339-41
- Lasagna L, Mosteller F, von Felsinger JM, Beecher H : A study of the placebo response. *Am J Med* 1954 ; 16 : 770-9
- Beecher HK : The powerful placebo. *JAMA* 1955 ; 159 : 1602-6
- Beecher HK : Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *JAMA* 1961 ; 176 : 1102-7
- Barsky AJ, Sainfort R, Rogers MP, Borus JF : Non specific medication side effects and the placebo phenomenon. *JAMA* 2002 ; 287 : 622-7
- Kissel P, Barrucand D : Placebos et effet placebo en médecine. Paris, Masson, 1974
- Hahn RH : The nocebo phenomenon : concept, evidence, and implications for public health. *Preventive Med* 1997 ; 26 : 607-11
- Moerman DE : Cultural variations in the placebo effect : ulcers, anxiety and blood pressure. *Med Anthropol Quarterly* 2000 ; 14 : 51-72
- Gryll SL, Katahn M : Situational factors contributing to the placebo effect. *Psychopharmacol* 1978 ; 57 : 253-61
- Horwitz RJ, Horwitz SM : Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Int Med* 1993 ; 153 : 1863-8
- Benedetti F : The opposite effects of the opiate antagonist naloxane and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996 ; 64 : 535-43
- Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR : Demonstration to medical students of placebo responses and no drug factors. *Lancet* 1972 ; 1 : 1279-82
- Green DM : Preexisting conditions, placebo reactions, and " side effect ". *Ann Int Med* 1964 ; 60 : 255-65
- Gruber CM : Interpreting medical data. *Arch Int Med* 1956 ; 98 : 767-73
- de Craen AJM, Moerman DE, Heisterkamp SH, Tytgat GNJ, Tijssen JGP, Kleijnen J : Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 853-60
- de Craen AJM, Roos PJ, de Vries L, Kleijnen J : Effect of colours of drugs : systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. *BMJ* 1996 ; 313 : 1624-6
- Ernst E, Resch KL : Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 1995 ; 311 : 551-3
- Kapchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB : Do medical devices have enhanced placebo effect ? *J Clin Epidemiol* 2000 ; 53 : 786-92
- de Craen AJM, Tijssen JGP, de Gans J, Kleijnen J : Placebo effect in the acute treatment of migraine : subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol* 2000 ; 247 : 183-8
- Koes BW, Bouter LM, van Mameren *et al* : The effectiveness of manual therapy, physiotherapy and treatment by general practitioner for non specific back and neck complaints. A randomized clinical trial. *Spine* 1992 ; 17 : 28-35
- Kapchuk TJ, Stason WB, Davis RB *et al* : Sham device vs inert pill : randomized controlled trial of placebo treatments. *BMJ* 2006 ; 332 : 391-4
- Gryll SL, Katahn M : Situational factors contributing to the placebo effect. *Psychopharmacol* 1978 ; 57 : 253-61
- Thomas KB : General practice consultation : is there any point in being positive ? *BMJ* 1987 ; 294 : 1200-2
- Luparello T, Lyons HA, Bleecker ER, Mc Fadden ER Jr : Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med* 1968 ; 30 : 819-25
- Dahan R, Caulin C, Figea L, Kanis JA, Caulin F, Segrestaa JM : Does informed consent influence therapeutic outcome ? A clinical trial of the hypnotic activity. *BMJ* 1986 ; 293 : 363-4
- Myers MG, Cairns JA, Singer J : The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987 ; 42 : 250-3
- Göttsche PC : Is there logic in the placebo ? *Lancet* 1994 ; 344 : 925-6
- Moerman DE, Jonas WB : Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 471-6
- Kienle GS, Kiene H : The powerful placebo effect : fact or fiction ? *J Clin Epidemiol* 1997 ; 50 : 1311-8
- Mc Donald CJ, Mazzuca SA, Mc Cabe GP Jr : How much of the placebo " effect " is really statistical regression ? *Stat Med* 1983 ; 2 : 417-27
- Reidenberg MM, Lowenthal DT : Adverse non drug reactions. *N Engl J Med* 1968 ; 279 : 678-9
- Göttsche PC : Is there logic in the placebo ? *Lancet* 1994 ; 344 : 925-6
- Hrobjartsson A, Göttsche P : Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1594-602
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL : The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978 ; 2 : 654-7
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G : Blockade of nocebo hyperalgesia by cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997 ; 71 : 135-40
- Petrovic P, Kalso E, Peterson KM, Ingvar M : Placebo and opioid analgesia imaging, a shared neuronal network. *Science* 2002 ; 295 : 1737-40
- Wagner TD, Rilling JK, Smith EE *et al* : Placebo induced changes in f.M.R.I. in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004 ; 303 : 1162-7
- Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR *et al* : Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 7754-62
- Schultz W : Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998 ; 80 : 1-27
- 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* 2001 ; 293 : 1164-6
- Allain H : Effet placebo : le cerveau pris sur le fait. *Le concours médical* 2005 ; 127-29 : 1602-4

Correspondance et tirés à part :

P. KINNAERT
Route du Rôteu 14
4960 Mont-Malmédy

Travail reçu le 14 juillet 2006 ; accepté dans sa version définitive le 19 octobre 2006.