

ANNEE 2010

N° 22

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mathilde Leray

Présentée et soutenue publiquement le 10 mai 2010

<p>L'HOMÉOPATHIE, UNE PLACEBO-THERAPIE ?</p>

Président :

Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de
Cosmétologie

Membres du jury :

Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

Mme Véronique PRIVAT, Docteur en Pharmacie

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	- 6 -
I- L'EFFET PLACEBO PAR LUI-MEME	- 7 -
I.1/ Définition	- 7 -
I.1.1) Origine du terme et évolution sémantique	- 7 -
I.1.2) Placebo et effet placebo	- 8 -
I.1.2.1- Définitions du placebo	- 8 -
I.1.2.2- Définitions de l'effet placebo	- 13 -
I.1.3) Utilisation du placebo dans l'histoire de la médecine	- 16 -
I.1.3.1- Dans l'Egypte ancienne	- 17 -
I.1.3.2- Dans la mythologie grecque	- 17 -
I.1.3.3- Grèce antique	- 19 -
I.1.3.4- D'un emploi anecdotique à la naissance de l'essai clinique <i>versus</i> placebo	- 20 -
I.1.4) « Nature » chimique du placebo	- 24 -
I.1.4.1- Placebo pur	- 24 -
I.1.4.2- Placebo impur	- 25 -
I.1.5) En quoi le placebo est-il un médicament ?	- 26 -
I.1.5.1- Définition du médicament	- 26 -
I.1.5.2- Cas du placebo	- 26 -
I.2/ Par quels mécanismes d'action le placebo agit-il ?	- 27 -
I.2.1) Les différentes hypothèses.....	- 27 -
I.2.1.1-L'hypothèse psychophysiologique	- 27 -
I.2.1.2-L'hypothèse psychologique	- 29 -
I.2.1.2.1/ Suggestion et attente du patient	- 29 -
I.2.1.2.2/ Autosuggestion ou méthode Coué	- 31 -
I.2.1.3-Hypothèse neurophysiologique	- 32 -
I.2.1.3.1/ Placebo et douleur	- 32 -
I.2.1.3.1.1) Recherches expérimentales.....	- 32 -
I.2.1.3.1.2) Les opiacés endogènes	- 33 -
I.2.1.3.1.3) Apport de l'imagerie médicale.....	- 37 -
I.2.1.3.2/ Placebo et maladie de Parkinson.....	- 37 -
I.2.1.3.3/ Placebo et dépression	- 38 -
I.2.2) Facteurs influençant la réponse placebo.....	- 39 -
I.2.2.1- Le patient lui-même	- 39 -

I.2.2.2-Le médecin	- 39 -
I.2.2.3- La relation professionnel de santé-patient.....	- 44 -
I.2.2.3.1/ La consultation avec le médecin.....	- 44 -
I.2.2.3.2/ Le rôle du pharmacien	- 46 -
I.2.2.4- La nature de la maladie	- 47 -
I.2.2.5- Le médicament.....	- 47 -
I.2.3) Aspects pharmacocinétiques	- 50 -
I.2.4) L'effet nocebo.....	- 51 -
I.3/Aspects éthiques liés à la prescription du placebo	- 52 -
I.3.1) Mise en évidence du problème	- 52 -
I.3.2) Les arguments en faveur du placebo	- 53 -
I.3.3) Les arguments contre l'utilisation du placebo.....	- 58 -
I.3.4) Comment prescrire un placebo ?	- 59 -
I.3.4.1- Les cinq axes de prescription.....	- 59 -
I.3.4.2- Les contre-indications	- 60 -
I.3.5) Le cas des essais cliniques <i>versus</i> placebo.....	- 61 -
I.3.5.1- Les textes internationaux.....	- 62 -
I.3.5.2- Les directives européennes	- 64 -
I.3.5.3- Le droit français	- 64 -
I.3.5.4- Comment faire face au problème éthique ?.....	- 65 -
I.4/ Les champs d'action du placebo	- 66 -
I.4.1) La douleur	- 66 -
I.4.2) La chirurgie	- 67 -
I.4.3) La psychiatrie.....	- 67 -
II- L'EFFET PLACEBO, UNE EXPLICATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DE L'HOMÉOPATHIE	- 69 -
II.1/ Historique.....	- 69 -
II.2/ Les principes de l'homéopathie	- 71 -
II.2.1) Le principe de similitude.....	- 71 -
II.2.2) Le principe d'infinitésimalité	- 72 -
II.2.3) Le principe de globalité-individualité	- 72 -
II.2.4) Le choix de la souche	- 72 -
II.2.4.1- Hahnemann et les maladies chroniques	- 73 -
II.2.4.2- Les constitutions.....	- 73 -
II.3/ Aspect réglementaire	- 76 -

II.4/ Mode d'obtention.....	- 78 -
II.4.1) Préparation de la teinture mère	- 78 -
II.4.2) Préparation des dilutions	- 78 -
II.4.2.1- Atténuation en milieu liquide	- 78 -
II.4.2.2 -Atténuation en milieu solide	- 79 -
II.4.3) Réalisation des différentes formes galéniques	- 80 -
II.4.3.1- Les granules	- 80 -
II.4.3.2- Les globules.....	- 80 -
II.4.3.3- Les comprimés.....	- 80 -
II.5/ Etudes expérimentales	- 81 -
II.5.1) Chez le sujet sain pour décrire la pathogénie.....	- 81 -
II.5.1.1- Réexpérimentation de la pathogénésie de <i>Carbo vegetabilis</i>	- 81 -
II.5.1.2- Réexpérimentation pathogénétique de A.C.H. Campbell	- 82 -
II.5.1.3- Conclusion	- 82 -
II.5.2) Chez le sujet malade pour démontrer l'efficacité	- 83 -
II.5.2.1- Quelques exemples d'essais cliniques	- 83 -
II.5.2.1.1/ Homéopathie et polyarthrite	- 83 -
II.5.2.1.2/ Homéopathie et amélioration de la tolérance aux perfusions au long court.....	- 85 -
II.5.2.1.3/ Homéopathie et reprise du transit intestinal	- 86 -
II.5.2.1.4/ Homéopathie et douleur liée à la montée laiteuse	- 87 -
II.5.2.2- Les méta-analyses	- 90 -
II.5.2.3- Biais des études	- 91 -
II.5.3) Etude du mécanisme d'action pharmacologique de l'homéopathie.....	- 93 -
II.5.3.1- En faisant appel à la biologie fondamentale	- 93 -
II.5.3.2- Par démonstration physique	- 93 -
II.5.3.3- Conclusion	- 94 -
II.6/ L'homéopathie, un placebo ?	- 94 -
II.6.1) Oui	- 94 -
II.6.2) Non	- 97 -
III.6.3) Conclusion.....	- 97 -
CONCLUSION	- 99 -

ANNEXES	- 100 -
ANNEXE 1 : Notice du Lobepac Fort Bleu Elixir Psycho-Actif	- 100 -
ANNEXE 2 : Serment d'Hippocrate	- 103 -
ANNEXE 3 : Déclaration d'Helsinki.....	- 104 -
LISTE DES FIGURES	- 112 -
LISTE DES TABLEAUX.....	- 113 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 114 -

INTRODUCTION

Depuis son apparition au XIX^{ème} siècle, l'homéopathie occupe une place non négligeable dans l'arsenal thérapeutique. Avec le retour aux médecines douces, elle suscite actuellement un engouement de plus en plus important chez les patients ainsi que chez certains professionnels de santé.

Au cours de notre exercice officinal, nous avons pu constater la demande croissante des patients d'une médecine naturelle et en particulier de l'homéopathie, notamment pour les pathologies bénignes de la vie courante : coups, chocs, bouffées de chaleur chez la femme ménopausée, rhinites, aphtes, poussées dentaires des nourrissons, herpès labial...

Devant les résultats souvent positifs et l'amélioration de l'état de santé de ces personnes dans ce type de maladies, il convient de s'interroger sur le mécanisme d'action et sur l'origine de l'efficacité de cette thérapeutique.

Au cours de nos six années d'études pharmaceutiques, nous avons étudié en détail les différentes classes thérapeutiques, la chimie et la pharmacologie des molécules pour comprendre leur action sur les différents organes et tissus. Avec l'homéopathie, il est nécessaire d'aller au-delà et de s'intéresser à la place prépondérante qu'occupe la psychologie dans les guérisons de ces patients.

Cette démarche nous a conduits à approfondir la notion d'effet placebo, dont l'usage remonte à l'origine de la médecine dans l'Égypte ancienne. Il fait maintenant l'objet de nombreuses études visant à démontrer son importance dans la thérapeutique actuelle.

Nous essaierons donc de comprendre comment fonctionne l'homéopathie et quelle est la place de l'effet placebo dans cette thérapeutique. Dans un premier temps, nous étudierons l'effet placebo. Puis, dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à l'homéopathie.

I- L'effet placebo par lui-même

I.1/ Définition

I.1.1) Origine du terme et évolution sémantique

Le terme placebo est la première personne du singulier de l'indicatif futur du verbe latin « *placere* ». Il signifie donc « je plairai ».

On retrouve ce terme pour la première fois dans la traduction de la Bible de St Jérôme, la Vulgate. Il se trouve au verset 9 du psaume XIV (qui deviendra plus tard le psaume XVI) : « *Placebo Domino in regione vivorum* » [1] (Je plairai au Seigneur dans le monde des vivants). Au XIIIème siècle, ce terme appartient donc à la liturgie de l'Eglise Catholique romaine aux vêpres des morts. Mais rapidement, il désigne ces vêpres toutes entières, on dit : « chanter placebo » ou « chanter à placebo ».

Cependant, au XIVème siècle, il prend le sens de flatteur, flagorneur, courtisan et vantard. F. Godefroy cite plusieurs exemples de cet usage : « pour bien jouer du placebo, pour flatter et mentir aussi » ; il rapporte également le cas en Normandie des écoliers qui nomment placebo celui, « antique fayot », qui, pour plaire à ses maîtres, leur rapporte les fautes de ses camarades [2].

Il se retrouve au XVème siècle, en français, dans la prière pour les morts. C'est en 1785, en Angleterre, que le terme placebo apparaît pour la première fois dans son sens médical. A partir de cette date la définition du terme « placebo » ne cesse d'être modifiée et améliorée. On peut observer au cours du XXème siècle une véritable explosion de l'utilisation de ce mot dans la littérature médicale (figure 1) [3, 4, 5, 6, 7, 8].

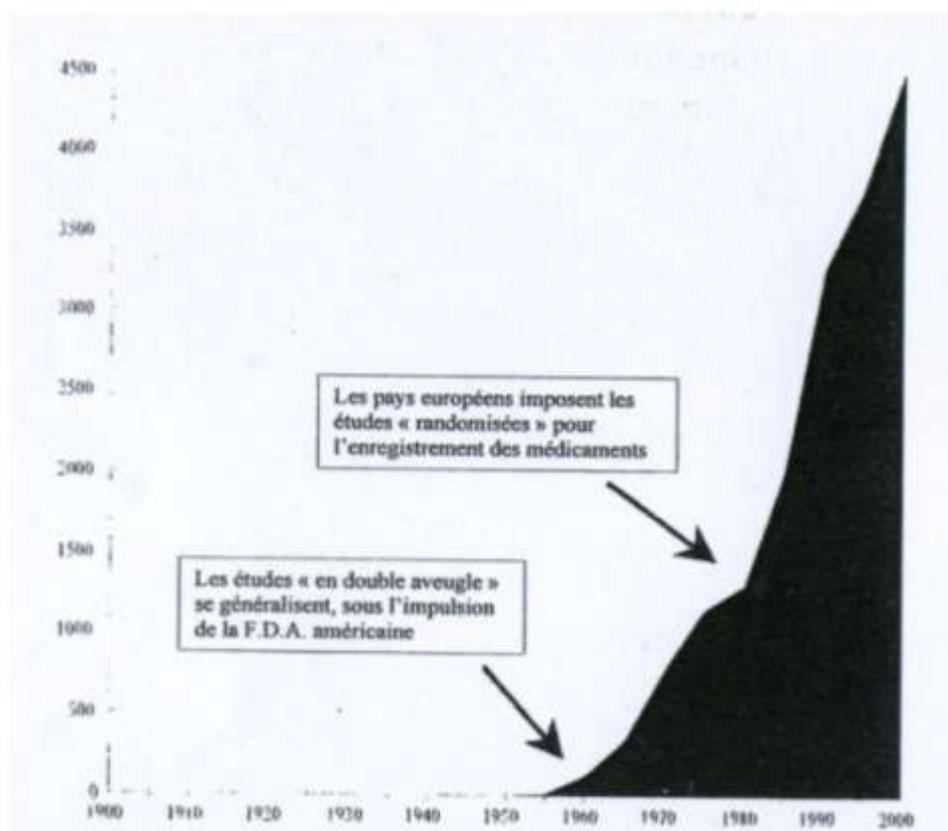


Figure 1 : Evolution au cours du XXème siècle de l'utilisation du terme « placebo » dans la littérature médicale [4]

I.1.2) Placebo et effet placebo

I.1.2.1- Définitions du placebo

Il est défini dans le Motherby's New Medical Dictionary (2^{ème} édition de 1785) par « a commonplace method or medicine » (une méthode banale ou remède).

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 ».

En 1811, on retrouve dans le Hooper's Medical Dictionary cette définition : « Un placebo est un traitement donné plus pour plaire au patient que pour le guérir. »

Ces définitions mettent en évidence une connotation négative du terme en lui attachant la notion de tromperie. D'autre part, elles ne peuvent être exactes car le placebo peut réellement guérir contrairement à ce qu'elles affirment.

Au XIX^{ème} siècle, en France, tous les ouvrages médicaux ignorent ce terme. Ce n'est qu'en 1958 que le Dictionnaire des termes techniques de médecine de Garnier et Delamare (17^{ème} édition) donne la définition suivante : « Nom donné par les auteurs anglo-saxons à des préparations pharmaceutiques (pilules, cachets, potions,...) dépourvues de tout principe actif et ne contenant que des produits **inertes**. Elles sont prescrites dans un but psychothérapique, ou pour juger, par comparaison et en éliminant le facteur psychique, l'action réelle des médicaments présentés sous une forme identique, avec lesquels on les fait alterner à l'insu du malade. » Cette définition restera inchangée jusqu'à la 28^{ème} édition de cet ouvrage en 1994. Cela souligne le peu d'intérêt que porte la médecine française au concept du placebo.

La même année, le Dictionnaire English and English en donnait la définition suivante : « Un placebo est une préparation ne contenant **aucun médicament** (ou aucun médicament adapté à la plainte) et administré pour que le patient croit qu'il reçoit un traitement. » Elle est également trop limitative car elle ne prend en compte que le placebo pharmacologique et non tous les autres types de placebos qui existent (chirurgie...).

Au XX^{ème} siècle, on peut relever ces différentes définitions dont peu paraissent entièrement satisfaisantes et qui incluent pour la plupart la notion d'inactivité du placebo :

- Dorland W.A.N. en 1951 : « Substance ou préparation **inactive**, donnée autrefois pour satisfaire ou contenter un malade, et utilisée plutôt maintenant dans le cadre d'études contrôlées pour déterminer l'efficacité de produits médicaux. » [9] ;

- Leslie A. en 1954 : « Un placebo est un médicament ou une préparation qui n'a **pas d'action pharmacologique propre**, mais qui est seulement efficace par la suggestion s'attachant à son administration. La substance peut-être ingérée, injectée, insérée, inhalée ou appliquée. » [10] ;
- Jores A. en 1955 : « Un médicament **dénué d'action pharmacologique**, mais à effet psychique puissant. » [11] ;
- Michaut M. en 1957 : « Substance **inerte**, d'action pharmacologique nulle, employée pure ou mélangée à une petite quantité de drogues diverses d'efficacité incertaine, sous une forme (apparence, goût, odeur, atmosphère) absolument identique à celle du médicament réel.» [12] ;
- Pluvinaige R. en 1958 : « Substance **inerte**, ayant l'apparence d'un médicament, mais dépourvue de tout pouvoir pharmacologique.» [13] ;
- Clauser G. et Arnhold W. en 1960 : « Nous désignons sous le nom de placebo une préparation **pharmacologiquement neutre** qui, suivant des indications critiques, est administrée comme médicament à des fins thérapeutiques et qui, grâce au facteur de suggestion ou d'autosuggestion dont est accompagnée son application, provoque chez le malade une action subjective ou objective. » [14] ;
- Fabre J. en 1962 : « Le placebo est un remède opérant par un mécanisme psychologique, indépendamment de ses propriétés pharmacologiques. » [15] ;
- Shapiro A.K. en 1964 : « Un placebo est défini comme toute procédure thérapeutique (ou composante de toute procédure thérapeutique) qui est administrée délibérément pour produire un effet, ou qui produit un effet qui n'était pas connu, sur un patient, un symptôme, une maladie, ou un syndrome, mais qui est objectivement sans activité spécifique sur la condition en traitement. Le placebo est également utilisé pour décrire un contrôle adéquat dans les études expérimentales. » [16] .

Cette définition est très riche, nous pouvons remarquer l'apparition de la notion d'utilisation du placebo dans les études cliniques en double aveugle. D'autre part, elle intègre le concept de non spécificité du placebo. Cependant, il faut définir la spécificité pour comprendre la définition. Nous pouvons dire que toute intervention est spécifique si on peut démontrer empiriquement son mécanisme d'action. Par exemple, dans l'ulcère gastrique, on observe une érosion de la muqueuse digestive due à l'action de sucs acides. On utilise des médicaments inhibant la sécrétion acide pour favoriser la cicatrisation de la muqueuse. C'est donc un traitement spécifique qui a été utilisé. Cependant, il est difficile de différencier un effet spécifique d'un effet non spécifique car pour affirmer que le traitement est non spécifique, il faudrait connaître l'ensemble des modes d'action spécifiques, ce qui est rigoureusement impossible !

- Kissel P. et Barrucand D. en 1964 : « Mesure thérapeutique **d'efficacité intrinsèque nulle** ou faible, sans rapport logique avec la maladie, mais agissant si le sujet pense recevoir un traitement actif, par un mécanisme psychologique ou psychophysiologique. » [17] ;
- Dictionnaire de Médecine Flammarion en 1975 : « Substance améliorant les symptômes présentés par un malade alors que son **efficacité pharmacologiquement prévisible devrait être nulle** ou négligeable. Il existe en effet une participation psychologique essentielle dans l'effet placebo. » ;
- Dictionnaire le Robert en 1984: « Substance **neutre** que l'on substitue à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques accompagnant la médication. » ;
- Spiro H.M. en 1986 : « Le placebo est l'ensemble des drogues **inactives** et connues en tant que telles par le thérapeute. » [18] ;

- Shapiro A.K. en 1997 : « 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, une maladie, mais qui est sans action spécifique pour le trouble traité. Un placebo, quand il est utilisé comme contrôle dans des études expérimentales, est une substance ou une procédure sans aucune action spécifique pour le trouble traité. » [19] ;

Ici, nous avons une évolution de la définition proposée en 1964 qui fait la différence entre « placebo » et « effet placebo » (cf la définition de l'effet placebo ci-après).

- O. Godefroy I. en 1997 : « Un placebo est une modalité thérapeutique qui exige la participation des fonctions intellectuelles supérieures du patient, l'intensité de cette participation induisant directement la réponse somatique curative, dénommée *effet placebo*. » [4] ;
- Lemoine P. en 1998 : « Le placebo est une substance inerte délivrée dans un contexte thérapeutique. Le placebo est une substance généralement commercialisée dont, soit l'efficacité n'est pas démontrée scientifiquement (homéopathie, certaines substances phytothérapeutiques, acides aminés, antiasthéniants, etc ...), soit l'indication ne correspond pas à l'indication officielle (vitamine C efficace dans le scorbut mais probablement pas dans la grippe). » [20].

En conclusion, nous pouvons nous demander quelle est, parmi toutes celles qui ont été énoncées, la meilleure définition du placebo. Il est difficile de répondre à cette question, car plus on essaie de définir précisément ce terme, plus on s'expose à des contradictions.

Néanmoins, cette définition doit répondre à différents critères :

- ✓ elle ne doit pas inclure la notion d'inefficacité ou de tromperie ;
- ✓ elle ne doit pas restreindre le placebo à un caractère médicamenteux (nous essaierons de définir plus loin quelle est la nature du placebo) car toute thérapeutique peut être un placebo ;
- ✓ et enfin elle doit pouvoir être applicable dans le cadre des études pharmaceutiques.

Nous pouvons donc retenir la définition de Shapiro A.K. de 1997 qui semble la plus complète et la plus satisfaisante [3, 4, 5, 6, 8, 21, 17, 22].

I.1.2.2- Définitions de l'effet placebo

Comme précédemment pour le placebo, beaucoup d'auteurs ont défini l'effet placebo. Cependant ces définitions restent globalement assez générales et se ressemblent beaucoup, en voici quelques exemples :

- Gliedman L.H. en 1958 : « Ce qu'on appelle l'effet placebo doit être considéré comme faisant partie d'un vaste processus psychologique, beaucoup plus complexe que le moyen très simple utilisé pour sa réalisation. » [23] ;
- Whitehorn en 1958 : « L'effet placebo consiste en l'ensemble des déterminants ou bénéfices psychologiques et psychophysiologiques, qui impliquent assez directement l'attente du patient, et dépendent directement de la diminution ou de l'augmentation de l'anxiété du patient, par le symbolisme de la médication, ou l'implication symbolique du comportement ou de l'attitude du médecin. » [4] ;
- Shapiro A.K. en 1959 : « L'effet placebo est l'effet psychologique, physiologique ou psycho-physiologique de tout médicament ou de toute prescription à visée thérapeutique, qui est indépendant, ou ne dépend que de façon minime, des effets pharmacologiques du médicament ou des effets spécifiques de la prescription, et qui agit par un mécanisme psychologique. » [24].

Dans ces trois définitions, nous pouvons relever un point commun positif qui met en valeur le rôle de l'effet psychologique et psychophysiologique comme explication de l'effet placebo. Nous verrons plus loin quelle est réellement leur implication dans le mécanisme d'action de cet effet.

- Wolf S. en 1959 : « Tout effet attribuable à une pilule, à une potion, ou à tout autre procédé, mais pas à des propriétés pharmacodynamiques ou spécifiques. » [25] ;
- Clauser G. et Arnhold W. en 1960 : « Un placebo revêt l'aspect d'un médicament, et, tout comme un médicament, il est administré par voie orale, parentérale, ou percutanée. L'effet placebo, par contre, est un phénomène très largement répandu, et non lié à la présence d'un placebo au sens décrit. » [14] ;
- Loranger A.W. en 1961 : « L'effet placebo désigne, à proprement parler, les modifications produites chez un individu par l'ambiance, l'attente ou la suggestion qui peuvent accompagner la prise d'un médicament. » [26] ;
- **Pichot P. en 1961** : « 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. » [27].

La définition de Pierre Pichot est de loin considérée comme la meilleure et la plus simple. En effet, elle ne donne pas d'explication pathogénique à l'effet placebo comme la plupart des autres. Cependant, elle n'est pas applicable à de nombreux traitements non médicamenteux car pour la vérifier, il faut pouvoir créer un véritable placebo du traitement concerné. Comment réaliser un placebo de cure thermique ou de psychanalyse ? C'est pourquoi, cette définition peut s'écrire sous forme d'une équation en attribuant au mot « drogue » le sens de mesure thérapeutique :

Effet placebo (effet non spécifique) = effet thérapeutique global (cliniquement mesurable) - effet spécifique (pharmacodynamique dans le cas d'un médicament)

Pour mieux comprendre cette définition, nous pouvons l'illustrer par un exemple. Prenons le cas de l'étude de l'effet hypotenseur spécifique d'un médicament. Il convient de sélectionner une population de patients la plus homogène possible (sexe, âge, durée de la maladie, antécédents pathologiques, facteurs de risques cardio-vasculaires) et de la séparer en deux groupes de même effectif. On administrera à l'un des groupes le médicament hypotenseur et à l'autre un placebo, en double aveugle, c'est-à-dire que ni le patient ni le médecin ne connaît la nature du traitement délivré (placebo ou hypotenseur). Puis on mesurera la pression artérielle ; dans le groupe « hypotenseur », elle équivaut à **l'effet thérapeutique global** et dans le groupe « placebo », elle correspond à **l'effet placebo**. Il faut par ailleurs noter que ces deux mesures prennent en compte l'évolution naturelle de la maladie. Ainsi, en utilisant la formule précédente, nous pouvons obtenir **l'effet spécifique** du médicament testé.

- Fabre J. en 1962 : « L'effet placebo est le pouvoir de suggestion qu'apporte tout comprimé, solution ou sirop pris dans un but thérapeutique, pouvoir expliqué, d'ailleurs, par les relations affectives unissant le malade à son médecin. » [15] ;
- Shapiro A.K. en 1964 : « On appelle effet placebo les changements produits par les placebos. » [16].

Cette définition a pour avantage d'être pragmatique mais elle demeure néanmoins bien minimaliste !

- Gotzsche P.C. en 1994 : « Un effet observé chez des patients qui ont reçu une intervention dont on pense qu'elle est dépourvue d'une action spécifique. » [28].

Cependant, il n'y a pas toujours de lien de cause à effet entre une « intervention » et un « effet observé » un peu plus tard dans le temps ou alors il est difficile de le déterminer.

- Shapiro A.K. en 1997 : « L'effet placebo est l'effet thérapeutique non-spécifique, psychologique ou psychophysiologique, produit par un placebo. » [19] ;
- Lemoine P. et Lachaux B. en 1998 : « L'effet placebo est l'écart entre l'action pharmacologique prévisible et l'action thérapeutique constatée. » [29] ;
- Lemoine P. en 1998 : « L'effet placebo est l'écart positif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. » [20] ;
- Haour F. en 2008 : « L'effet placebo est l'effet thérapeutique obtenu par l'administration de comprimés, liquides, injections et toutes procédures qui n'ont pas d'effets spécifiques sur la maladie à traiter. » [5].

A la lecture de toutes ces définitions, nous pouvons remarquer que toute thérapeutique agit par combinaison d'effets spécifiques (pharmacologiques) et non spécifiques. Ces derniers correspondent à l'effet placebo perçu qu'il convient de bien différencier de l'effet placebo vrai. L'effet placebo perçu regroupe notamment l'effet placebo vrai, l'évolution naturelle de la maladie qui inclut bien évidemment un taux de guérison spontanée, l'appréciation du médecin et du patient, toutes les interventions thérapeutiques parallèles (comme par exemple le changement de mode de vie ou les mesures hygiéno-diététiques), etc... [4, 5, 6, 29, 17, 30]

I.1.3) Utilisation du placebo dans l'histoire de la médecine

Pour A.K. Shapiro, l'histoire de la thérapeutique, jusqu'au milieu du XVIIème siècle, se confond avec celle de l'effet placebo : « L'histoire de la thérapeutique est caractérisée par l'introduction de nouveaux placebo par des générations successives de médecins, souvent accompagnées de vitupérations et de dénonciations véhémentes envers les médecins d'avis opposés préférant d'autres placebo. » [19].

I.1.3.1- Dans l’Egypte ancienne

La première mention à l’utilisation d’un placebo est faite par le Papyrus d’Ebers (1500 avant Jésus-Christ). Y sont décrits des traitements médicaux à base de sang de lézard, d’asticots, de fientes de crocodiles ou de dents de porc [4].

I.1.3.2- Dans la mythologie grecque

Pour comprendre l’origine du placebo, il faut s’intéresser aux débuts de la médecine où la magie dominait sur le raisonnement.

C’est tout d’abord, le dieu grec Apollon qui va apprendre la médecine aux hommes. Il enseigne alors une médecine mythique. Celle-ci se base sur la purification de l’homme par son propre effort et sur le développement d’une harmonie de son âme. Il s’oppose ainsi aux théories animistes qui guérissaient par la conjuration magique ou l’élimination du mauvais esprit.

Puis, Chiron, le centaure mi-homme mi-cheval, fait évoluer cette médecine mythique. En effet, grâce à ses bonnes relations avec le monde des hommes et sa connaissance de la nature, il devient un grand sage, excellent médecin et chirurgien. Il cherche des causes organiques aux maladies et développe l’utilisation des vertus thérapeutiques des plantes. Il essaie d’affranchir la médecine de toutes ses pratiques superstitieuses et on peut observer un passage de la médecine mythique à une science profane.

Enfin, Asclépios reçoit l’enseignement médical de Chiron. Le fils d’Apollon, mortel qui deviendra le dieu de la médecine, incarne bien les deux tendances de l’Art médical : le sacré et le profane. Bien que la médecine moderne se soit éloignée de ses origines mythologiques, elle a cependant conservé les attributs d’Asclépios qui composent le Caducée de la profession médicale (figure 2).

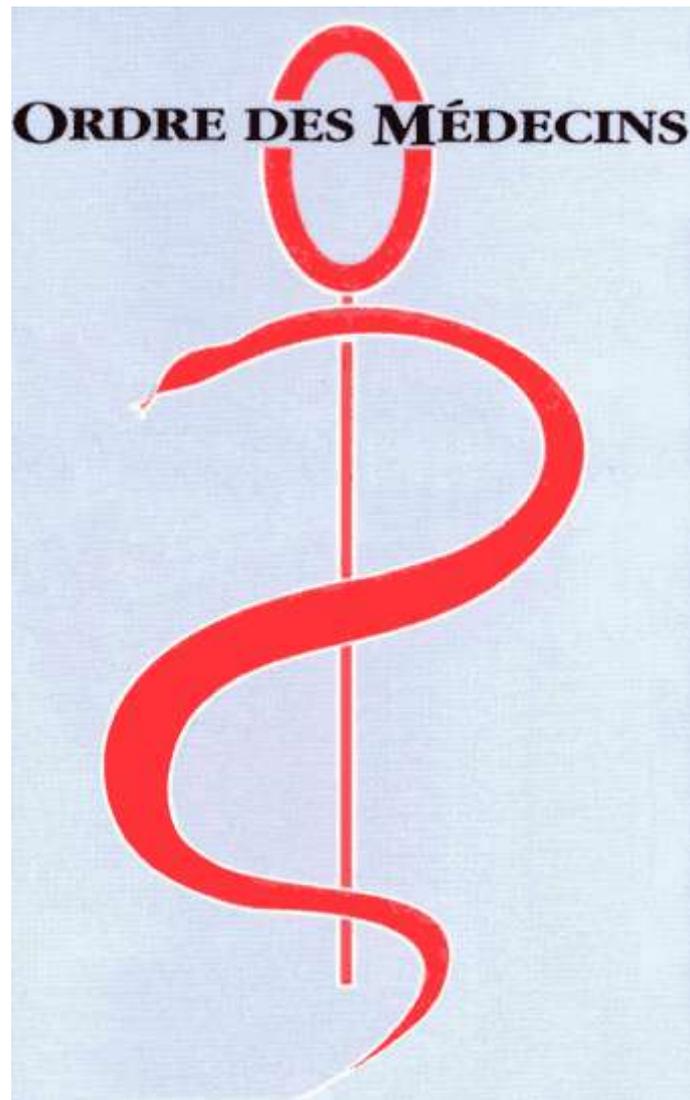


Figure 2 : Caducée des médecins

Celui-ci est composé d'un serpent qui s'enroule autour d'un bâton symbolisant l'arbre de vie, surmonté du miroir de la sagesse. Ce dernier représente la prudence que le médecin doit avoir avant chaque décision médicale. Le culte d'Asclépios s'est développé dans toute la Grèce antique, au sein de temples et de sanctuaires où les malades accomplissaient des prescriptions purificatrices dans un but de guérison. Nous sommes donc en présence d'une médecine préscientifique et magique où règne la crédulité. C'est en cela qu'elle se rapproche de notre médecine actuelle utilisant l'effet placebo [3].

I.1.3.3- Grèce antique

Plus tard, Hippocrate (environ 460-377 avant Jésus-Christ), considéré comme un descendant d'Apollon, fonda les bases de la médecine qui servirent de référence jusqu'à la Renaissance. Il disait que la confiance était la clé du pouvoir de guérison.

Dans la Grèce antique, la ville d'Athènes avait instauré un moyen de se débarrasser des épidémies. Elle faisait se promener dans les rues un «pharmakos», homme réceptacle de tous les maux. A la fin de la journée, le « pharmakos » était sacrifié sur la place publique et tous les « mauvais esprits » étaient ainsi neutralisés. Cette « victime émissaire » possédait un double visage : celui d'un personnage coupable et celui d'un objet de vénération religieuse. Par la suite, on observe un passage du « pharmakos » humain au terme de « pharmakon » remède (tableau I) [3, 4].

ASPECT SYNCHRONIQUE			
Concepts	Médicament	Placebo	ASPECT DIACHRONIQUE
Grèce Antique Foi religieuse	Pharmakos = victime émissaire dualité personnage coupable/ vénération religieuse	Placebo = psaume sacré <i>Usage religieux</i>	
	pharmakon $\left\{ \begin{array}{l} \text{poison} \\ \text{remède} \end{array} \right.$	rite social flatteur, séducteur	
Époque moderne Foi scientifique	Pharmakon = médicament symbolise la foi scientifique <i>usage profane</i> Idéalisé	Placebo = médicament inactif conteste la foi scientifique <i>usage profane</i> Contesté	

Tableau I : « Le placebo dans le temps » [3]

I.1.3.4- D'un emploi anecdotique à la naissance de l'essai clinique *versus* placebo

Les quatre remèdes principaux utilisés jusqu'au XVIème siècle étaient :

- la poudre de momie égyptienne qui guérissait les blessures et différentes maladies ;
- la défense de licorne, un antidote contre les poisons ;
- les bézoards, considérés comme des antidotes ;
- la Thériaque.

La Thériaque est une préparation dont la création est attribuée au roi Mithridate IV (environ 132-63 avant Jésus Christ). Celle-ci est composée de trente-sept à soixante-trois ingrédients. Le principal ingrédient est la chair de vipère, ce qui fait de la Thériaque un antidote universel.

Toutes les guérisons rapportées suite à l'administration de ces remèdes peuvent être attribuées à un effet placebo.

Très tôt dans l'histoire, nous observons des sortes de luttes de pouvoir entre les médecins « reconnus » et les charlatans. Les premiers dénonçaient les pratiques des seconds mais croyaient fortement en leurs propres placebos ! Nous pouvons citer, par exemple, Paracelse (1493-1541) et Ambroise Paré (1509-1590) qui s'opposèrent à l'utilisation de la Thériaque mais utilisèrent des remèdes tout aussi peu raisonnables...

Par ailleurs, au XVIème siècle, Montaigne analyse de façon percutante le poids de l'imagination et de la confiance dans le processus de guérison en donnant notamment des exemples : « Une femme, pensait avoir avalé une épingle avec son pain et se tourmentait comme ayant une douleur insupportable au gosier, où elle pensait la sentir arrêtée ; mais parce qu'il n'y avait ni enflure ni altération par le dehors, un habile homme, ayant jugé que ce n'était que fantaisie et opinion... la fit vomir et jeta à la dérobée dans ce qu'elle rendit une épingle tordue. Cette femme, croyant l'avoir rendue, se sentie soudain déchargée de sa douleur. » [31]

En 1628, Burton fait le constat de l'action positive de la confiance du malade en la personne qui le soigne, ainsi que de la puissance bénéfique des remèdes associés au mysticisme ambiant et du rôle de l'imagination dans les mécanismes de la maladie mais aussi de la guérison [7].

Kissel et Barrucand [17] ainsi que Lemoine [39] considèrent que le premier essai d'un médicament *versus* placebo a été réalisé en 1747 par James Lind. Ce dernier a voulu démontrer l'efficacité de la vitamine C administrée sous forme d'oranges et de citrons dans le traitement du scorbut en réalisant un essai comparatif de six groupes de patients traités différemment. Cependant, cet essai n'inclut pas de groupe placebo comme le prétendent les auteurs cités ci-dessus. En effet, ils assimilent le groupe ayant reçu de l'eau de mer au groupe placebo, que James Lind considérait elle-même comme un traitement efficace du scorbut.

En 1779, Mesmer, publie en France son « Mémoire sur la découverte du magnétisme animal ». En 1784, Louis XVI décide de créer une commission responsable de prouver scientifiquement les affirmations de Mesmer. Il nomme notamment Benjamin Franklin et Antoine Lavoisier qui vont, pour la première fois, utiliser un placebo comme le montre le texte suivant :

« On a ensuite amené le jeune homme, les yeux bandés, et on l'a présenté successivement à quatre arbres qui n'étaient point magnétisés, en les faisant embrasser, chacun pendant deux minutes, suivant ce qui avait été réglé par M. Deslon lui-même... Au premier arbre, le jeune homme interrogé au bout d'une minute, a déclaré qu'il suait à grosses gouttes ; il a toussé, craché, et il a dit sentir une petite douleur sur la tête... Au second arbre, il se sent étourdi, même douleur sur la tête... Au troisième arbre, l'étourdissement redouble ainsi que le mal de tête... Enfin au quatrième arbre non magnétisé, et à vingt-quatre pieds de distance de l'arbre qui l'avait été, le jeune homme est tombé en crise ; il a perdu connaissance, ses membres se sont raidis, et on l'a porté sur un gazon voisin, où M. Deslon lui a donné des secours et l'a fait revenir. » [32]

Ainsi par des séries d'expériences rigoureuses, les commissaires sont-ils arrivés à la conclusion 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 » [32].

A la même époque, une nouvelle thérapeutique antalgique se développe en Angleterre. Il s'agit des « tracteurs de Perkins ». C'est le fils du médecin américain Elisha Perkins qui introduit cette méthode en 1798. Ces « tracteurs » sont en fait constitués de deux baguettes de métal, une en cuivre et une en fer, reliées par une de leurs extrémités. Ce traitement est utilisé plus particulièrement dans les maladies inflammatoires et douloureuses. Il consiste à promener les baguettes sur la zone concernée pendant vingt à trente minutes, et cela deux à trois fois par jour. Cette technique ayant un succès fulgurant, John Haygarth essaya de démontrer la place importante de l'imagination du patient lors du traitement. Pour cela, il utilisa des imitations de « tracteurs de Perkins » en bois, chez cinq patients, à leur insu, tout en les persuadant de leur efficacité. Il obtint des résultats positifs pour quatre malades.

En France, le concept de placebo est également présent même s'il n'est pas défini en tant que tel. On retrouve cet exemple écrit par Julien-Joseph Virey, l'un des fondateurs de l'Académie de Médecine, dans son article intitulé « Imagination » du Dictionnaire des sciences médicales de Panckoucke de 1818 [33].

« Helwig rapporte qu'un médecin ayant donné à un paysan une ordonnance par écrit pour le purger, en disant prenez cela : le bon homme, revenu à sa maison, se met au lit, avale le papier en guise de bol, est purgé, et retourne dire au médecin qu'il a été guéri par sa purgation. On saura, d'après ce fait, concevoir que des pilules de mie de pain ont produit des effets merveilleux sur des personnes délicates. Mais, si l'imagination n'y est pas, ou se retrouve détournée ailleurs, on a vu l'émétique, un cathartique, des vésicatoires même, ne produire aucune action...Il faut aussi que l'âme concoure avec le médicament qui agit étonnamment si l'on y porte une vive confiance. Les charlatans savent parfois très bien la capter à cet égard, et produire,

avec de prétendues panacées, des cures surprenantes que n'aurait jamais obtenues un médecin réservé et défiant, qui inspire moins pleinement l'assurance... ».

Un peu plus tard, Armand Trousseau s'intéressa à l'homéopathie. En 1834, il administra à certains de ces patients des pilules d'amidon ou de mie de pain de manière homéopathique. Il pût constater une amélioration de certains patients suite à ce traitement. Il en arrive ainsi à cette conclusion : « De cette première partie de nos expériences, il est permis de conclure que les substances les plus inertes, telles que l'amidon, administrées homéopathiquement, c'est-à-dire en agissant sur l'imagination des malades, produisent des effets tout aussi énergiques que les médicaments homéopathiques les plus puissants. » [34].

Cependant, les travaux de Louis Pasteur (1822-1895), en France, et de Robert Koch (1843-1910), insistent sur le traitement étiologique des maladies et discréditent ainsi l'utilisation du placebo.

A la fin du XIXème siècle, Hippolyte Bernheim montra à travers de nombreux travaux l'importance de la suggestion dans les phénomènes hypnotiques. Nous pouvons notamment citer cette expérience très intéressante où il utilise un placebo d'hypnotique : « Un jour, je voulus expérimenter dans mon service le sulfonal comme hypnotique. Je choisis deux malades atteints d'insomnies depuis plusieurs semaines. Avant d'administrer le nouveau médicament, je songeai, pour ne pas être induit en illusion par l'élément suggestion et pour que l'expérience soit rigoureuse, à prescrire, sous la fausse étiquette du sulfonal, de l'eau simple à laquelle j'ajoutai quelques gouttes de menthe, pour ne pas éveiller la défiance des malades. J'affirmai que, vingt minutes après l'administration du nouveau médicament, les malades seraient pris de sommeil irrésistible. C'est ce qui arriva en effet ; les deux malades dormirent comme ils ne l'avaient pas fait depuis plusieurs semaines. » [35].

Ce n'est qu'au cours du XXème siècle qu'apparurent les premiers essais cliniques contre placebo. Tout d'abord en 1937, aux Etats-Unis, avec l'essai de H. Gold, fondateur de la pharmacologie clinique, concernant l'utilisation de la xanthine dans le traitement de l'angine de poitrine, puis en France, où le premier essai,

également pour l'angor, fut publié le 2 juin 1954. On aborde ainsi une autre conception du placebo qui consiste à utiliser une substance inactive en comparaison d'un nouveau traitement pour prouver l'efficacité de ce dernier.

L'utilisation du placebo prend alors son essor et en 1945, O.H. Pepper publie le premier article d'une longue série, concernant uniquement le placebo intitulé « Note on placebo », dans une revue américaine.

Enfin, pour conclure, nous pouvons noter l'idée originale du Docteur Jean-Jacques Aulas, psychiatre et pharmacologue, qui inventa en 2002 le Lobepac (anagramme de placebo). Ce médicament commercialisé par la société SECEPA (Société d'Etudes et de Commercialisation de l'Elixir Psycho-actif), se décline sous deux formes : le Lobepac Fort Bleu®, sédatif, et le Lobepac Fort Rouge®, tonique. Cet « Elixir Psycho-actif » est en réalité une solution hydro-alcoolique contenant du glycérol et un colorant (E131 pour le bleu et E124 pour le rouge). Ce médicament permettait donc au médecin de prescrire un vrai placebo sans mentir à son patient. Il était par ailleurs précisé dans la notice que le patient devait « se concentrer sur les bienfaits attendus » (cf annexe 1). Malgré une couverture médiatique importante, l'idée n'a pas conquis les professionnels de santé et les ventes ont été minimales (500 flacons environ), ce qui entraîna le dépôt de bilan de la SECEPA en 2004 [3, 4, 5, 6, 21].

I.1.4) « Nature » chimique du placebo

I.1.4.1- Placebo pur

Le placebo pur est un médicament totalement dépourvu d'action pharmacodynamique. Il s'oppose au « verum » qui est un produit pharmacologiquement actif. On utilise traditionnellement dans ce cas du lactose par voie orale ou du sérum physiologique par voie injectable.

Dans le cadre d'un essai clinique, le placebo pur aura une présentation identique à celle du médicament testé. En ce qui concerne son utilisation dans la pratique médicale, elle est très faible. En effet, la prescription d'un placebo pur est difficile car aucun ne se trouve répertorié dans le Vidal sauf en homéopathie. Dans le

cadre d'une demande de médicament par un patient qui n'en a pas besoin, Hahnemann préconisait de donner du *Saccharum lactis*. D'autre part, le médecin aura du mal à prescrire sur ordonnance une préparation magistrale de placebo à réaliser en officine en raison des problèmes éthiques et techniques que cela entraînerait (coût, remboursement par la Sécurité Sociale...). Par ailleurs, nous pouvons noter que le lactose, le saccharose ou le sodium, considérés comme des placebos purs sont désormais répertoriés dans la liste des excipients à effets notoires ; certaines personnes en effet peuvent avoir une intolérance au lactose...

Face à ces différents problèmes, les médecins sont souvent amenés à prescrire des placebos impurs.

I.1.4.2- Placebo impur

Un placebo impur peut correspondre à :

- un médicament dont l'activité spécifique et l'efficacité ne sont pas démontrées objectivement mais qui possèdent des propriétés pharmacodynamiques ;
- un médicament prescrit de manière non pertinente, dont l'indication est détournée, ou utilisé à doses infrathérapeutiques.

Il faut bien noter que le traitement, souvent utilisé uniquement pour son effet psychologique, peut cependant engendrer des effets secondaires.

Nous pouvons citer quelques exemples de placebos impurs :

- la vitamine C est utile dans le traitement du scorbut mais dont l'efficacité dans la fatigue ou la grippe n'est pas significative. Elle est pourtant bien souvent prescrite dans ces pathologies ;
- l'usage d'un antibiotique pour soigner la grippe relève également du placebo impur car l'agent de la grippe étant un virus, nous avons ici un exemple d'utilisation détournée.

C'est ainsi que nous pouvons retrouver dans le Vidal de nombreuses spécialités dont l'efficacité n'a pas fait ses preuves. Il est possible de les reconnaître

dans la section « Indications » de leur monographie où nous retrouvons ces expressions : « Proposé dans... », « Traditionnellement utilisé dans... ». D'autre part, la majorité de ces spécialités ont été déremboursées par la Sécurité Sociale, notamment les traitements utilisés dans l'insuffisance veineuse et la mémoire, les antiasthéniques, les vitamines, les oligo-éléments...

Cependant, leur notification dans le Vidal leur donne une sorte de « brevet d'efficacité » et donne l'illusion au médecin de faire une prescription spécifique adaptée au patient. L'effet placebo agit alors à l'insu même du prescripteur [3, 4, 22, 29, 36, 37].

I.1.5) En quoi le placebo est-il un médicament ?

I.1.5.1- Définition du médicament

L'article L. 5111-1 du code de la santé publique, modifié par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 définit le médicament comme suit : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » [38].

I.1.5.2- Cas du placebo

Nous pouvons dire que le placebo est un médicament puisqu'il remplit les trois critères qui découlent de la définition énoncée précédemment :

- c'est une substance ou une composition ;
- destinée à être administrée à l'homme ;
- dans une optique thérapeutique, c'est-à-dire avec la notion de propriétés curatives ou préventives.

D'autre part, le médicament est un produit prescrit dans le cadre précis d'une demande d'un patient et d'une décision d'un médecin. C'est en cela que le placebo

peut être assimilé à un médicament, car il répond également à une attente du malade et est prescrit lors d'un « rituel médical ». Par ailleurs, dans la majorité des cas, le placebo possède tous les caractères organoleptiques d'un médicament [3].

1.2/ Par quels mécanismes d'action le placebo agit-il ?

1.2.1) Les différentes hypothèses

Le terme placebo, *je plairai*, possède déjà en lui-même une connotation psychologique. En effet, même si le placebo administré est normalement aspécifique, l'effet obtenu après son administration est au contraire très spécifique et dépend des informations que peut avoir le patient sur son traitement et sa maladie, et de son état émotionnel. Cependant, il est important de rappeler que l'administration d'un placebo n'induit pas nécessairement les effets favorables que l'on désigne par « effet placebo » (et « effet nocebo » en cas d'effets défavorables). A l'inverse, l'effet placebo n'est pas exclusivement dû à l'utilisation d'un placebo car toute thérapeutique comporte une part variable d'effet placebo.

Pour essayer de comprendre les mécanismes d'action de l'effet placebo, il est nécessaire d'avoir une approche pluridisciplinaire. Différentes interprétations ont été envisagées et les mécanismes impliqués dans cet effet ne sont pas entièrement compris actuellement. Nous allons donc détailler quelques unes des hypothèses pouvant expliquer l'effet placebo.

1.2.1.1-L'hypothèse psychophysiologique

Tout d'abord, l'effet placebo peut résulter d'un mécanisme de conditionnement. Cela correspond au déclenchement d'un comportement spécifique à partir d'un stimulus qui, lui, au départ, n'est pas spécifique. C'est donc une réponse adaptative de l'organisme qui fait suite à un apprentissage. Ainsi, une réponse initialement non conditionnelle (par exemple la diminution de la douleur après administration d'un antalgique) peut devenir, après une phase d'apprentissage, une réponse conditionnée à un stimulus (par exemple la prise d'un placebo). Le conditionnement à la prise d'un médicament nous concerne tous. En effet depuis notre naissance nous

obéissons à un conditionnement simple à résumer : bobo -> docteur -> comprimé -> guérison.

Ce mécanisme a fait l'objet de nombreuses publications chez l'animal et chez l'homme. C'est Pavlov, puis Bykov son assistant, qui ont été les premiers à réaliser des expériences de conditionnement. L'expérimentation animale a permis d'obtenir des réponses aux stimulus conditionnants dans différents domaines. Par exemple, nous pouvons citer le cas du conditionnement d'un chien. L'expérimentateur allume une lampe pendant dix minutes et à la fin de ce temps apporte à l'animal de la viande. Ainsi, au bout d'un certain temps, même si l'on ne lui donne pas de viande le chien salive au bout des dix minutes d'éclairement. De même, chez le rat, un conditionnement peut améliorer l'immunotolérance à une greffe cardiaque.

Chez l'homme, le même type d'expérience a été fait. Des travaux ont notamment démontré l'effet d'un conditionnement dans le cas de la douleur, de l'immunosuppression, de l'addiction, de la psychopharmacologie et de la régulation de la glycémie [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]. Pour illustrer ce propos, nous pouvons prendre un cas simple de conditionnement clinique chez l'homme, obtenu par des psychiatres russes et qui concerne le déclenchement du sommeil par un placebo. Ainsi, trois fois par jour, les patients recevaient une dose d'amobarbital et juste au moment de l'endormissement, le médecin allumait une lampe bleue. Puis, progressivement un placebo remplaçait le barbiturique, et les patients s'endormaient toujours lors du signal lumineux.

Par ailleurs, nous pouvons remarquer le comportement très classique d'un patient, qui, dès qu'il se retrouve dans une ambiance hospitalière se sent mieux et chez qui il est déjà possible d'observer une amélioration des signes fonctionnels. De plus, les antécédents médicaux sont prépondérants dans l'efficacité du traitement. En effet, les expériences passées satisfaisantes conditionnent le patient à une bonne réponse au traitement comme nous le verrons plus loin.

Cette théorie du conditionnement permet aussi d'expliquer le phénomène « d'affaïssement du placebo », appelé « placebo sag », qui correspond à une inhibition de l'effet placebo suite à une accumulation d'expériences décevantes.

Cependant, nous pouvons émettre plusieurs objections à cette hypothèse de conditionnement. Tout d'abord, le placebo est souvent efficace dès la première administration, ce qui exclut tout conditionnement préalable. D'autre part, beaucoup de réponses conditionnées avec un *verum* peuvent survenir de manière opposée avec le placebo. Par exemple, un placebo d'insuline chez un volontaire sain peut déclencher une hyperglycémie à la place d'une hypoglycémie. Enfin, si nous considérons la théorie du conditionnement classique, nous pouvons dire que plus on traite une maladie chronique, plus on conditionne le patient à guérir et donc plus il devient aisé de le soigner ; or, c'est exactement le contraire que nous observons chez ces patients, qui rechutent de plus en plus souvent et qu'il est très difficile de soulager. En conclusion, le conditionnement fait partie intégrante du mécanisme d'action du placebo mais il n'agit pas seul [5, 6, 17, 36, 46, 47].

I.2.1.2-L'hypothèse psychologique

I.2.1.2.1/ Suggestion et attente du patient

La seconde explication du mécanisme d'action du placebo a été développée au début du XXème siècle par Hippolyte Bernheim : c'est le phénomène de suggestion. Bernheim le définissait de cette manière : « La suggestion est l'acte par lequel une idée est éveillée dans le cerveau, et acceptée par lui. » [35]. Nous pouvons retenir deux notions essentielles de cette définition : tout d'abord, un rétrécissement du champ de conscience du patient qui rend imperméable son esprit à tout ce qui ne concerne pas la chose suggestionnée, et ensuite, la « transformation », par des mécanismes inconnus, de l'idée suggérée en action. Janet a ensuite repris cette théorie en redéfinissant la suggestion comme : « L'influence d'un homme sur un autre, qui s'exerce sans l'intermédiaire d'un consentement volontaire. » [48]. Cependant, le consentement peut complètement coexister avec la notion de suggestion comme l'ont montré plus tard Lachaux et Lemoine : « L'effet placebo est

la matérialisation de la suggestion du médecin et son importance est fonction du degré de persuasion du médecin et du degré de réceptivité du malade. » [3].

Par ailleurs, ils précisent bien la différence entre la suggestion et deux autres termes :

- persuasion : mot de l'ordre du logique contrairement à la suggestion qui relève de l'ordre du psychologique ;
- émotion : terme à connotation négative de destruction d'un équilibre à l'inverse de la suggestion qui est positive.

Nous pouvons donc dire que la suggestion est une attente positive du patient sur l'amélioration de son état et que cette attente d'efficacité est liée à la confiance qu'il a en la thérapeutique. Par ailleurs, il existe une part suggestive inhérente à toute thérapeutique, comme l'écrivait très justement Bernheim : « J'ai dit, non que tout était suggestion, mais qu'il y avait une part de suggestion en tout. » [49].

Des expérimentations ont été réalisées pour mettre en évidence ce phénomène. Nous pouvons citer, par exemple, celle de Gracely et son équipe qui ont étudié, en double aveugle, deux groupes de patients ayant subi une extraction dentaire sous anesthésie locale. Dans le premier groupe, les sujets recevaient une injection intra-veineuse de naloxone ou de placebo et dans le second groupe, ils recevaient de la naloxone, du placebo, ou un opioïde. Seul l'expérimentateur savait quel groupe pouvait recevoir l'analgésique puissant, tout en ignorant la substance administrée. Les résultats de cette étude ont montré que l'effet placebo était nettement plus marqué dans le groupe susceptible de recevoir un opioïde. Ainsi, les attentes d'efficacité des expérimentateurs ont-elles pu être communiquées subtilement aux sujets.

Une objection peut cependant être avancée contre ce mécanisme d'action. L'effet placebo est souvent plus marqué chez l'adulte que chez l'enfant. Or, avec l'âge, nous savons que la suggestibilité diminue.

Une étude a été réalisée pour déterminer l'importance des différents mécanismes psychologiques impliqués dans l'effet placebo (conditionnement et suggestion). Elle compare un groupe témoin, un groupe soumis à un conditionnement et des suggestions, un groupe soumis à des suggestions seules et un groupe soumis un conditionnement seul. Ainsi, a-t-il été mis en évidence que le conditionnement est le plus puissant parmi les facteurs responsables de l'effet placebo. Toutefois, conditionnement et attente ont un rôle additif et sont complémentaires dans ce mécanisme d'action. Et nous pouvons très bien concevoir que le conditionnement produit une attente mais que cet effet n'est pas automatique et dépend des informations et des sentiments qu'a le patient sur sa maladie, sur le médicament et sur le thérapeute. De plus, l'attente et l'espoir d'un effet s'auto-entretiennent car la réponse obtenue par l'attente positive renforce l'effet de celle-ci.

Le problème reste de savoir comment l'attente de la réponse produit la réponse attendue. L'activation de la voie dopaminergique nigro-striée avec une libération de dopamine endogène pourrait avoir un rôle important dans ce cas, notamment dans le cadre du système d'« attente-récompense », comme nous le verrons ci-après dans l'explication neurobiologique de l'effet placebo [3, 5, 6, 17, 46, 47, 50].

1.2.1.2./ Autosuggestion ou méthode Coué

Emile Coué, pharmacien à Nancy, a développé à la fin du XIXème siècle la théorie de l'autosuggestion. Constatant l'importance de l'influence que le pharmacien peut avoir sur un patient, il met en évidence le rôle curatif de l'imagination lors de la prise d'un remède inactif. Il le raconte dans cette expérience personnelle vécue dans son officine : « Une femme vient me voir, l'air désespéré. Très malade, elle souffre énormément et me demande de lui fabriquer un remède bien précis qui, dit-elle, la soulagera. Je consulte le Codex et le répertoire Dorvault et constate qu'il m'est interdit de composer cette potion. Je le lui dis et elle repart, très déçue. Le lendemain, elle revient me voir et me supplie d'accéder à sa requête. Sa souffrance paraît telle qu'il m'est impossible de lui opposer un nouveau refus. Je vais dans mon laboratoire et lui verse un peu d'eau distillée aromatisée dans un petit flacon. Je lui donne la potion en lui disant de faire bien attention car la dose était très

efficace mais pouvait être dangereuse. Huit jours plus tard, elle revient me voir, pleine de gratitude : elle était guérie ! ».

Suite à ses différentes expériences, ce pharmacien a élaboré une méthodologie d'influence de l'imagination du malade en vue de favoriser le processus de guérison : l'autosuggestion, qu'il définit ainsi : « dans toutes ces expériences, je ne saurais trop le répéter, ce n'est pas la suggestion proprement dite qui détermine les phénomènes, mais l'autosuggestion consécutive chez le sujet de bonne volonté à la suggestion du praticien. Quand le sujet a passé par les expériences précédentes et qu'il les a comprises, il est mûr pour la suggestion curative. » [5, 17].

I.2.1.3-Hypothèse neurophysiologique

En ce qui concerne les mécanismes biologiques du placebo, nous allons nous intéresser plus particulièrement à trois pathologies : la douleur, la maladie de Parkinson et la dépression. Des toutes premières expériences de Levine en 1978 aux récentes découvertes grâce à l'imagerie médicale, personne ne maîtrise et ne comprend encore entièrement l'effet placebo, mais de nombreuses hypothèses neurobiologiques sont avancées.

I.2.1.3.1/ Placebo et douleur

I.2.1.3.1.1) Recherches expérimentales

C'est dans le domaine de la douleur que l'effet placebo a été le plus étudié. En effet, en 1978, Levine et son équipe de l'Université de Californie à San Francisco ont publié dans le *Lancet* un article intitulé « The mechanism of placebo analgesia » [51], où ils présentaient la première explication étiologique et spécifique de l'effet placebo, suite à une recherche expérimentale. Cette étude, incluant cinquante et un patients, porte sur la douleur post-opératoire suite à l'extraction des dents de sagesse. Tous les patients ont reçu un placebo d'antalgique afin de prévenir les douleurs consécutives à l'intervention. La moitié d'entre eux, tirés au sort, a reçu en même temps un placebo de naloxone et l'autre moitié un « vrai » comprimé de naloxone. Cette substance est un puissant antagoniste des récepteurs opioïdes où se fixent la morphine et ses dérivés ainsi que les morphiniques endogènes (enképhalines, endorphines...). Grâce à une échelle visuelle analogique de la douleur allant de zéro

à dix, les patients ont évalué l'intensité de la douleur ressentie. Ainsi, ceux qui ont reçu la naloxone « vraie », ont-ils eu mal ; tandis que ceux qui ont reçu le placebo de naloxone, n'ont pas eu mal. L'analgésie induite par un placebo peut être antagonisée par la naloxone. A la suite de ces observations, Levine et ses collaborateurs ont conclu que l'effet analgésique du placebo était probablement médié par les endorphines.

De nombreuses études ont ensuite été réalisées par d'autres chercheurs. Leurs résultats confirment également la participation du système opioïde endogène dans l'analgésie induite par un placebo. Cependant, ce n'est certainement pas le seul mécanisme en cause. En effet, la dopamine pourrait aussi être impliquée comme nous le verrons après dans le cas de la maladie de Parkinson [6, 36, 52, 53, 46, 47, 54].

1.2.1.3.1.2) Les opiacés endogènes

Pour mieux comprendre l'intervention des opiacés endogènes dans l'effet placebo, il convient d'expliquer leurs synthèses, localisations, natures, récepteurs et effets biologiques.

Ce sont des ligands endogènes des récepteurs opiacés à la morphine qui appartiennent à trois familles différentes :

- les dérivés de la POMC (Pro Opio Mélando Cortine) : endorphines, dont la β -endorphine (figure 3) ;

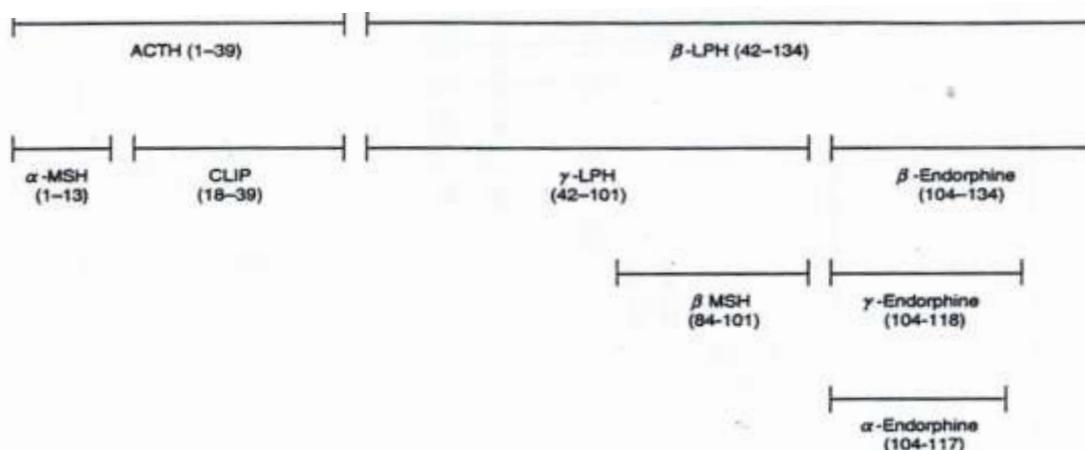
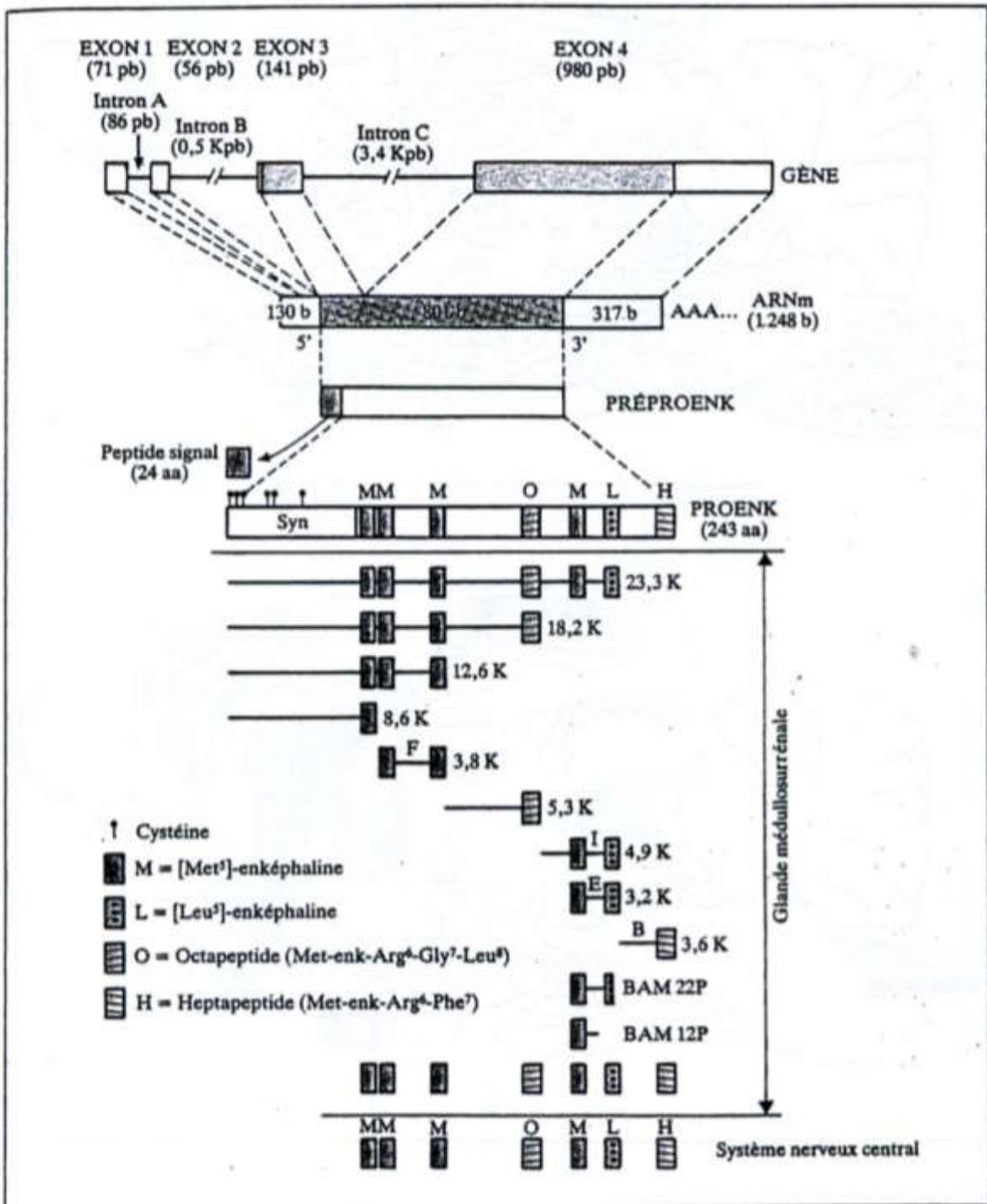


Figure 3 : Famille de la POMC [53]

- les dérivés de la Pro-enképhaline : Met-enképhaline et Leu-enképhaline qui sont des pentapeptides ayant un seul acide aminé différent, la figure 4 illustre leurs biosynthèses et maturations ;



Abréviations : aa : acide aminé ; AAA : queue polyadénylée ; b : base ; B, BAM 22 p, BAM 12 p, E, F, et I : peptides dérivés de la proenképhaline ; K : kDa ; Kpb : kilopaires de bases ; pb : paires de bases ; PRÉPROENK : préproenképhaline ; PROENK : proenképhaline ; Syn : synenképhaline.

Figure 4 : Biosynthèse et maturation de la pro-enképhaline [52]

- les dérivés de la Pro-dynorphine : principalement la dynorphine A.

La POMC est synthétisée dans l'antéhypophyse et le noyau arqué de l'hypothalamus, tandis que les enképhalines, de distribution très hétérogène dans le cerveau (figure 5), sont majoritairement produites au niveau de la médullosurrénale.

Ce sont des neuromédiateurs qui agissent notamment au niveau médullaire dans le « contrôle de portillon », c'est-à-dire qui modulent l'intégration du message douloureux en décidant de transmettre ou non l'information au cerveau.

Ces ligands vont donc se fixer sur des récepteurs spécifiques :

- le récepteur opioïde de type μ , cible plus particulière de la Met-enképhaline et de la β -endorphine ;
- le récepteur opioïde de type δ qui concerne plutôt la Leu-enképhaline ;
- le récepteur opioïde de type κ , plus spécifique de la dynorphine A.

Ce sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à des protéines G. Ils permettent notamment l'ouverture des canaux potassiques pour les types μ et δ , et l'ouverture des canaux calciques en ce qui concerne les récepteurs κ . D'autre part, ils inhibent l'adénylate cyclase [6, 36, 46, 47, 52, 53, 54].

1.2.1.3.1.3) Apport de l'imagerie médicale

Plus récemment, l'imagerie médicale a confirmé l'intervention des opiacés endogènes dans le mécanisme d'action du placebo.

En 2002, Petrovic a administré un placebo à des sujets sains soumis à une douleur expérimentale. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) a mis en évidence une activation de certaines zones cérébrales, plus précisément le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal latéral qui sont riches en récepteurs morphiniques.

En 2004, Wager a induit une douleur chez des patients sains par des chocs électriques ou thermiques. Grâce à l'IRM, il a pu repérer les zones corticales activées par la douleur (thalamus, cortex sensitif et moteur, cortex insulaire antérieur, cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal ventro-latéral). Puis, il a observé, qu'après application d'une crème antalgique placebo, il y avait une diminution de l'activation des zones précédemment citées.

En 2005, Zubieta a fait une étude associant Pet-Scan et IRM. Les images montrent de nouveau une activation des récepteurs qui font partie du système opioïde endogène. D'autre part, les régions activées par le placebo sont associées à des facteurs cognitifs. Par exemple, sont libérés des peptides opioïdes dans le cortex préfrontal dorso-latéral, cela correspond aux attentes d'une bonne efficacité de son traitement par le patient. Cette étude met donc en évidence une libération d'opioïdes, directement dans le cerveau, et plus précisément dans les régions cérébrales associées aux attentes, conditionnements, récompenses..., après administration d'un placebo [5, 36, 49, 55, 56, 57].

1.2.1.3.2/ Placebo et maladie de Parkinson

Les patients atteints de la maladie de Parkinson souffrent d'un déficit en dopamine dû à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. L'altération de la voie nigro-striée entraîne des problèmes moteurs se traduisant par des tremblements, une akinésie et une rigidité. Dans cette pathologie neurodégénérative, l'imagerie cérébrale par émission de positons a permis de mieux comprendre le pourquoi de l'amélioration clinique transitoire d'un parkinsonien

traité par un placebo. L'injection d'un placebo de L-Dopa, précurseur de la dopamine, active une libération endogène de dopamine dans la substance noire du cerveau, peut-être en réactivant des neurones encore capables de produire de la dopamine, puis sa liaison à ses récepteurs au niveau du striatum et du noyau caudé.

Par ailleurs, il existe une forte interaction entre les enképhalines et les neurones dopaminergiques nigro-striataux et méso-cortico-limbique. En effet, nous retrouvons des récepteurs dopaminergiques de type D2 dans les neurones enképhalinergiques. Quand ils sont stimulés par la dopamine, nous pouvons observer une augmentation de la synthèse et une libération des enképhalines. Ainsi, la libération de dopamine pourrait-elle également être impliquée dans l'analgésie induite par le placebo [5, 36, 52, 46].

1.2.1.3.3/ Placebo et dépression

La dépression se caractérise par un déficit en sérotonine. De la même façon que précédemment, la TEP a montré, après administration d'un placebo d'antidépresseur, une activation dans les cortex préfrontal, cingulaire, prémoteur et pariétal associée à une inhibition dans l'hippocampe et le thalamus. Par ailleurs, l'antidépresseur (fluoxétine) stimule d'autres zones subcorticales et limbiques, le striatum, l'insula et l'hippocampe que l'on ne retrouve pas avec le placebo [6, 46].

En conclusion, nous pouvons donc penser que chaque fois qu'un placebo est efficace, quelle que soit l'indication, cela correspondrait à la mise en route d'un processus naturel de guérison grâce à la libération de neuromédiateurs spécifiques à chaque type de placebo (endorphines dans le cas de la douleur, dopamine chez le parkinsonien...). Reste à comprendre comment le conditionnement, la suggestion ou l'attente de la réponse peuvent activer, dans le cerveau, des circuits mémorisés reproduisant la réponse biologique attendue.

I.2.2) Facteurs influençant la réponse placebo

Nous allons étudier cinq des principaux facteurs sont susceptibles de modifier l'effet placebo.

I.2.2.1- Le patient lui-même

Contrairement aux idées reçues, il n'existe pas de patients placebo-sensibles (action placebo positive) ni placebo-résistants (effet placebo nul). Chacun de nous peut, en fonction du contexte, être placebo sensible ou résistant. Ainsi, il n'y a pas de corrélation entre réponse au placebo et traits de personnalité particulier, sexe, race, religion, éducation, classe sociale, âge ou niveau intellectuel. Seul Fisher a montré un lien entre effet placebo et degré d'acquiescement du patient ; ce serait les malades les plus obéissants qui répondraient le mieux au placebo [58] !

Ce qui intervient dans l'efficacité du traitement placebo est le niveau d'attente et d'espoir du patient, ainsi que sa détresse, son stress et sa souffrance. De même, l'importance de bénéfices secondaires au traitement joue un rôle non négligeable dans cette réussite [3, 4, 6, 20, 29, 36].

I.2.2.2-Le médecin

Le rôle du médecin est prépondérant dans l'effet placebo. Pour le mettre en évidence, voici deux exemples concrets :

- Un médecin de famille de Southampton choisit dans sa clientèle deux cent patients qui se plaignaient de vagues douleurs abdominales, de maux de tête, de douleurs lombaires, de maux de gorge, de toux ou de fatigue, et pour lesquels il était impossible de faire un diagnostic précis. Il sépara ces patients en deux groupes, dont le premier fut l'objet d'une consultation dite « positive » : il affirma un diagnostic et les rassura efficacement en leur certifiant qu'ils se rétabliraient très vite. Aux patients du second groupe, il dit : « Je ne suis pas certain de savoir ce dont vous souffrez, et si vous n'allez pas mieux dans quelques jours revenez me voir. » Au bout de deux semaines, 64% des patients du premier groupe allaient mieux contre 39% de ceux de l'autre groupe.

- Le deuxième exemple concerne l'incidence de la visite pré-opératoire de l'anesthésiste sur les suites opératoires du patient. Le groupe témoin recevait donc la visite de l'anesthésiste, limitée à un examen impersonnel et un interrogatoire succinct. L'autre groupe était, par contre, informé 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. L'anesthésiste leur donnait également l'assurance qu'ils recevraient immédiatement un antalgique en cas de besoin. Ainsi, les patients ayant bénéficié d'une visite informative et personnalisée consommèrent deux fois moins d'antalgiques, et purent quitter l'hôpital, en moyenne, deux jours plus tôt que les autres.

A partir de ces deux situations, nous pouvons détailler les différents paramètres qui interviennent dans l'établissement de l'effet placebo par le médecin :

- sa **personnalité** : tout comme il n'existe pas de patient placebo-répondeur ou placebo-résistant type, nous ne définirons pas un profil de médecin placebo-inducteur. Cependant, sa manière de suggérer ou de mettre en confiance demeure très importante comme nous avons pu le voir dans les deux exemples précédents ;
- sa capacité à **communiquer, rassurer, compatir, prendre du temps** lors de la consultation. Elle contribue à établir une bonne relation médecin-patient ;
- son **attention**, sa **bienveillance** et son **empathie** envers son patient. Cela est très bien illustré par l'effet Hawthorne. Celui-ci met en évidence le rôle de l'attention portée aux personnes. Dans les années vingt, la direction d'une usine de matériel électrique installée à Hawthorne (banlieue de Chicago), a voulu tester l'effet d'un meilleur éclairage des locaux sur la productivité. Dans cet essai, trois ateliers étaient comparés, un dont on augmentait l'éclairage, un où il était diminué et enfin le troisième qui restait inchangé. A la fin de l'étude, les responsables ont constaté une augmentation de la

productivité quel que soit l'atelier considéré. Les divers préparatifs de la réalisation de l'expérience et sa conduite, qui nécessitaient une observation rigoureuse de la production et du personnel, avaient modifié les conditions habituelles de travail des ouvriers, qui avaient augmenté la productivité. Ainsi cette expérience montre-t-elle que la simple observation d'un sujet change déjà considérablement son comportement ;

- son **degré de conviction** vis-à-vis de l'efficacité du traitement qu'il prescrit. Il faut que le médecin y croit, que son attitude soit ressentie comme sereine, pleine d'assurance... ;
- sa **notoriété**, le **montant de ses honoraires** : la même ordonnance peut avoir des effets différents si elle est prescrite après une longue attente, par un médecin renommé, entouré de son équipe, ou à l'inverse, par un modeste praticien exerçant dans son cabinet individuel. Selon les patients, l'un ou l'autre des cadres aura une action différente ;
- sa « **complaisance** », mot qu'il faut prendre dans le sens qu'il avait à l'époque où Rabelais l'employait, *cum* signifiant avec. Ainsi, en guérissant, le patient fait plaisir à son médecin qui le lui rend en le soignant correctement ;
- son attachement au **rituel médical** qui comprend la consultation où le vocabulaire est très important, les noms des symptômes sont « traduits » en termes techniques (les maux de tête deviennent les céphalées...). Le médecin, appelé « Docteur », porte une blouse, utilise un stéthoscope et autres objets inconnus du patient. Il rédige une ordonnance, souvent indéchiffrable, qui est un document officiel, non modifiable.

Toutes ces attitudes participent au concept de « Médecin-Médicament » développé par Balint : « Le médicament de beaucoup le plus utilisé en médecine est le médecin lui-même. » [59]. La figure 6 montre bien l'importance du rôle du médecin dans l'effet thérapeutique d'un médicament.

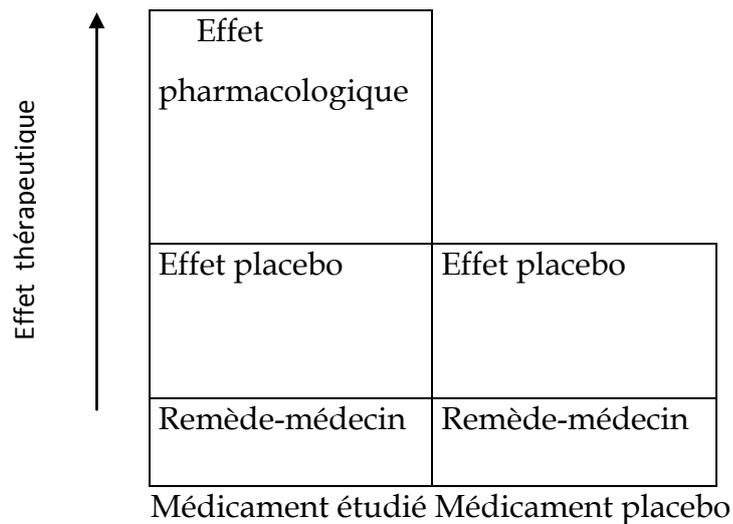


Figure 6 : Diagramme des éléments constituant l'effet thérapeutique [37]

Pour conclure cette partie concernant le rôle prépondérant du médecin dans l'effet placebo, les différentes études analysant l'importance de ce rôle ont été regroupées (tableau II) [3, 4, 5, 6, 36, 37].

Etudes	Nombre de sujets	Intervention évaluée	Critères de jugement	Résultats
Egbert 1964	97	Explications orales préopératoires (chirurgie digestive)	Consommation d'antalgique (morphine) par jour	Diminution de 50 % à 4 jours (p<0.05)
Macfarlane 2002	259	Explications orales et écrites dans la bronchite aiguë	Consommation d'antibiotique	Diminution RR= 0.76 (p<0.04)
Thomas 1987	200	« consultation positive » : réassurance et suggestion positive dans les symptômes « banaux » avec ou sans prescription de placebo	Amélioration symptomatique à 15 jours	Amélioration dans le groupe « traité » :64 %vs 39 % (p<0.001)
Amigo1993	120 volontaires sains	Informations verbales concernant la PAS et la PAD (suggestion)	Mesure de la PAS et de la PAD 5 min après l'intervention	Variations de la PAS et de la PAD concordantes avec les instructions verbales
Pollo 2001	30	Informations verbales sur la nature de l'antalgie post thoracotomie.	Consommation de buprénorphine sur 3 jours	Diminution de la consommation concordante avec les instructions verbales
Olsson 1989	100	Attention portée aux patients (explications, examen soigneux...) dans l'angine	Amélioration symptomatique à 2 jours	Amélioration plus importante dans le groupe « traité » (p<0.05)
Reidemeier 1995	133	Soin « empathique » pour les SDF aux urgences	Nombre de consultations aux urgences par mois	Diminution 43 % contre 65 % (p<0.018)
Kaplan 1989 ECR 1	45	Consultation de 20 minutes avec explications personnalisées, favorisant les attentes et l'expression des émotions des sujets. + Dans l'ulcère gastroduodénal	A 2 et 3 mois : -statut fonctionnel (limitations physiques, nombre d'arrêts de travail...) -satisfaction + - état de santé subjectif (douleur)	Amélioration subjective de l'état de santé (p<0.05) Diminution des arrêts de travail (p<0.05) Augmentation de la satisfaction des patients Diminution des limitations physiques liées à la douleur (p<0.05)
ECR 2	59	Dans le diabète non-insulino dépendant	HbA1C	Diminution significative de l'HbA1C
ECR 3	105	Dans l'hypertension artérielle	-Niveau de pression artérielle systolique et diastolique	Diminution significative de la PAD
Haefner 1960	111	Croyance du médecin (trt neuroleptique)	Amélioration des symptômes schizophréniques	Amélioration significative dans le groupe croyance +
Gracely 1985	60	Croyance du médecin (trt opiacé)	Amélioration douleur suite extraction dentaire	Amélioration significative dans le groupe croyance +

Tableau II : Le rôle du médecin dans l'effet thérapeutique [5]

I.2.2.3- La relation professionnel de santé-patient

I.2.2.3.1/ La consultation avec le médecin

C'est la qualité de la relation médecin-patient qui est le facteur le plus important dans l'induction de l'effet placebo. Différents auteurs ont cherché à analyser cette relation et ont ainsi proposé une « marche à suivre » lors de la consultation. Nous allons détailler deux d'entre elles.

Moreau a établi une liste d'attitudes à adopter par le médecin afin de développer une bonne relation avec son patient :

- faire preuve d'empathie (verbalement ou non) ;
- montrer de l'intérêt pour la personne par un examen soigneux ;
- tenir compte des croyances et du rôle des communications non-verbales dans l'efficacité thérapeutique ;
- encourager le patient à exprimer ses émotions, ses soucis et à poser des questions ;
- permettre d'exprimer des attentes ;
- expliquer le diagnostic avec des mots compréhensibles pour le patient et l'informer sur le traitement ;
- donner un avis sur le pronostic et rassurer chaque fois que c'est possible en le verbalisant (suggestion) ;
- conseiller l'adoption de comportements préventifs (tabagisme, consommation excessive d'alcool, troubles nutritionnels, contrôle pondéral) avec intérêt des démarches d'auto-surveillance (journal de bord), des conseils brefs (tabac, alcool) et multi-supports audiovisuels ;
- impliquer le patient dans la décision thérapeutique ;
- établir un accueil verbal (en prononçant le nom du patient) et un contact visuel ;

- demander les motifs de consultation ;
- écouter attentivement en respectant les temps de silence ;
- interroger sur les évènements de vie ;
- favoriser l'expression des idées du patient sur sa maladie, des croyances, ses représentations ;
- respecter les préférences et les valeurs du patient ;
- résumer et clarifier les problèmes ;
- réaliser une compréhension commune en vérifiant que le patient a bien compris le diagnostic, le pronostic et le traitement ;
- utiliser les questions ouvertes ;
- se méfier des questions fermées, des conseils et des propos rassurants prématurés ;
- savoir utiliser un style directif et conclure la consultation [5].

Richard a explicité la relation médecin-patient autour de ce qu'il appelle l'Approche Centrée sur le Patient. Celle-ci repose sur trois principes de base :

- explorer la maladie et l'expérience de la maladie vécue par le patient à travers sa représentation de la maladie, son modèle explicatif, des préoccupations, ses attentes et ses préférences ;
- comprendre la personne dans sa globalité biopsychosociale, la dimension contextuelle (histoire actuelle et évènements de vie passé, l'interaction avec l'environnement, la dimension systématique et culturelle) ;
- s'entendre et négocier avec le patient sur le problème, les solutions et le partage des responsabilités et décisions.

Elle fixe trois objectifs à la rencontre :

- valoriser la prévention et la promotion de la santé (relation collaborative, partenariale et responsabilisante, démarche éducative) ;
- établir et maintenir une relation médecin-patient, une alliance thérapeutique, une attitude compréhensive vis-à-vis des défenses et résistances ;
- faire preuve de réalisme, s'adapter à chaque situation et tenir compte des limites [60].

1.2.2.3.2/ Le rôle du pharmacien

La survenue de l'effet placebo ne dépend pas seulement de la relation du patient avec son médecin mais plus généralement de sa relation avec tout professionnel de santé : infirmière, pharmacien... Nous pouvons une nouvelle fois citer Balint qui résume très bien cette situation : « Il n'y a pas que le médecin...ou la pilule... mais... en fait, l'atmosphère d'ensemble dans laquelle la drogue est donnée. » [59].

Notre rôle de pharmacien est très important car nous sommes le dernier intervenant avant que le patient ne se retrouve seul avec son traitement. Nous établissons un contact quotidien entre le monde médical et le patient. Nous devons donc faire preuve d'empathie pour notre patient qui vient chercher un traitement à l'officine. Il faut essayer de se mettre à la place du patient et essayer de percevoir ce qu'il peut ressentir. Celui-ci se sentira compris et entouré. La disponibilité est primordiale lors de la venue du patient. Une écoute attentive est fondamentale pour établir une relation de confiance. Enfin, notre rôle est d'expliquer le plus clairement et de la manière la plus adaptée possible à chaque patient, son traitement, pourquoi c'est celui qui est le plus judicieux pour lui... Le malade aura donc le sentiment d'être pris en considération en tant que sujet unique et sera persuadé qu'il a le traitement le plus efficace pour traiter sa pathologie propre. Le pharmacien doit également se montrer rassurant et compétent [49].

I.2.2.4- La nature de la maladie

La nature de la maladie est un autre facteur intervenant dans l'induction de l'effet placebo. Nous nous attacherons à trois paramètres en particulier : l'évolution de la maladie, le type de symptômes et le type d'affection.

Tout d'abord, **l'évolution naturelle de la maladie** conditionne la réussite du traitement. En effet si la prescription du médicament intervient juste avant la rémission spontanée ou si la maladie guérit rapidement, le patient aura l'impression que le médicament est très efficace. Prenons l'exemple d'Oscillocoquinum® ; s'il est prescrit au troisième jour d'invasion grippale, il y a des chances que son effet qualifié de miraculeux soit lié à la coïncidence d'une guérison naturelle.

Ensuite, **le type de symptômes** intervient. Dans la plupart des cas, ce sont les symptômes fonctionnels qui sont les plus sensibles (douleur...).

Enfin, **le type d'affections** traité, toute maladie est susceptible de répondre au placebo (à part le coma profond) mais avec une intensité variable. Cette réponse demeure tout de même plus importante lorsque le trouble est psychosomatique ou psycho-fonctionnel. Par exemple, il n'y a pas de réponse dans le cas d'une septicémie alors qu'on obtient 80% d'efficacité dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal [36, 48].

I.2.2.5- Le médicament

De nombreux paramètres entrent en jeu en ce qui concerne le médicament :

- ses **caractères organoleptiques** :
 - ✓ un goût amer aura plus d'efficacité ;
 - ✓ la taille et la forme, un gros comprimé donnera une impression de contenir beaucoup de principe actif tandis qu'un tout petit semblera avoir une substance surpuissante ;
 - ✓ la couleur, une étude a montré qu'un comprimé de lactose rouge ou rose provoquait de l'énerverment et de l'irritabilité chez des étudiants qui pensaient prendre une substance psychostimulante, alors que le

même comprimé en bleu induisait de la fatigue et de la somnolence chez ceux qui croyaient avoir un sédatif. Chaque couleur est associée à un effet particulier (tableau III).

Couleur	Effet le plus fréquemment observé
Bleu	Sédatif
Vert	Anxiolytique
Rose	Stimulant
Rouge	Stimulant
Jaune	Antidépresseur
Blanc	Analgésique ou hypnotique
Brun	Laxatif

Tableau III : Couleur du placebo et effet associé [4]

- son **nom** : les laboratoires le choisissent soigneusement, Prozac® pour l'action, Seresta® pour la « sérénité » et la « stabilité », Urbanyl® qui rend plus urbain, Lysanxia® qui lyse l'anxiété, tous les « anti » (antidépresseurs, antibiotiques, antihypertenseurs, antidiabétiques, anticancéreux...), l'utilisation du latin en homéopathie ;
- la nécessité qu'il soit **prescrit sur ordonnance** (en effet les patients pensent qu'il y a une diminution de l'efficacité des médicaments qui sont en vente libre) ;

- la **voie d'administration**, la **forme galénique** et les **circonstances environnementales de prise** avec par exemple le caractère impressionnant de toute injection qui accroît l'efficacité, ou le comptage des gouttes buvables par le patient qui augmente sa participation au traitement ;
- la **posologie** (prendre deux comprimés répartis dans la journée augmente l'efficacité par rapport à une prise unique (avec le même dosage journalier)) ;
- la **personnalisation de la prescription** par exemple avec la réalisation d'une préparation magistrale par le pharmacien ;
- le **prix** et la **nouveauté** [4, 6, 36].

La figure 7 résume les différentes composantes non spécifiques d'une thérapeutique que nous venons de détailler dans cette partie.

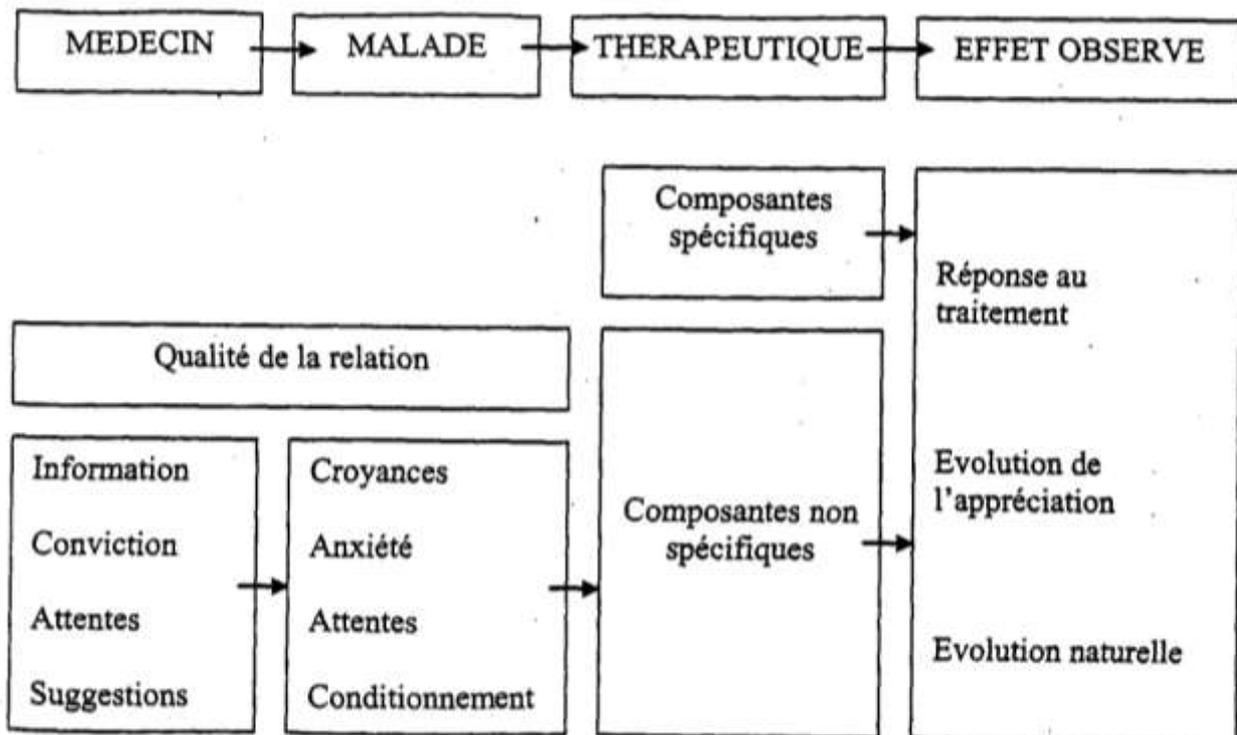


Figure 7 : Facteurs non spécifiques d'une thérapeutique [47]

I.2.3) Aspects pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'un placebo peuvent être comparées à ceux d'un *verum*.

La **voie d'administration** module l'efficacité du médicament, ainsi par ordre décroissant d'efficacité nous retrouvons la voie intraveineuse, intramusculaire, orale, rectale. Les gouttes seraient particulièrement intéressantes car, en obligeant le malade à les compter minutieusement, elles augmentent sa participation et son attention au traitement.

La **latence d'action** est raccourcie par rapport au médicament de référence. Le placebo agit notamment beaucoup plus vite dans les cas de dépression où nous pouvons observer un effet dès le deuxième ou troisième jour de traitement.

Le **pic d'activité** est plus précoce. Par exemple, dans les douleurs post-partum, la réponse maximale à l'aspirine est obtenue en deux heures, alors qu'avec le placebo, il suffit d'une heure.

La **durée d'action** est très variable, en général elle est plus courte. Cependant, dans certains cas elle se poursuit pendant plusieurs mois, six mois à un an dans la prise en charge de l'angine de poitrine, voire jusqu'à deux ans dans la prévention de la rechute éthylique.

La **relation dose-effet** existe bien avec le placebo, l'effet sera plus important si l'on augmente la dose. Par exemple, un syndrome anxio-dépressif sera mieux amélioré par quatre comprimés que par deux. Certains exemples sont restés célèbres ; ainsi celui de cet homme traité avec succès par un placebo pour son hypertension artérielle, mais qui a été obligé de supprimer le comprimé du soir qui le rendait trop tendu. Une autre malade, hypertendue soignée de la même façon, voit son poids augmenter. La posologie est réduite de moitié et passe de quatre à deux comprimés. Son poids se stabilise.

L'**effet** du placebo peut être **cumulatif** mais tend à s'épuiser au bout d'un certain temps. Son effet peut potentialiser celui des médicaments actifs ou des autres méthodes comme la psychothérapie. Il peut s'avérer parfois utile d'intercaler des placebos dans une séquence thérapeutique, lorsque l'on veut réduire la posologie d'un médicament toxique ou potentiellement addictif.

Mais le placebo peut également engendrer des **effets secondaires** comme tout médicament. Ceux-ci vont du désagrément bénin (céphalée, nausée, fatigue, vertiges, troubles du transit...) à des manifestations parfois spectaculaires (érythème cutané), voire inquiétante (choc anaphylactique).

Enfin, comme c'est le cas avec certaines classes de molécules psychotropes (benzodiazépines) ou analgésiques (opiacés), le traitement par placebo peut créer des phénomènes de tolérance **et de dépendance**. La tolérance signifie que l'organisme s'est peu à peu habitué à l'effet du traitement, comme dans le cas de la morphine où il faut accroître les doses administrées au cours du temps pour obtenir le même effet clinique. La dépendance correspond à une adaptation métabolique du corps à l'apport chronique d'une substance exogène au point de devenir incapable de s'en passer, sous peine de conséquences graves, comme la crise d'épilepsie chez l'alcoolique qui cesse brutalement de boire. La dépendance peut être psychologique ou physiologique [4, 20, 29, 36, 47].

I.2.4) L'effet nocebo

Nocebo, première personne du singulier de l'indicatif futur du verbe latin *nocere*, signifie « je nuirai ». C'est Walter P. Kennedy qui a introduit ce terme en 1961 et a défini ainsi l'effet nocebo : «La survenue d'effets défavorables qui ne sont pas imputables aux propriétés pharmacodynamiques des médicaments administrés » [61]. Au début, l'effet nocebo correspondait donc aux effets indésirables survenant lors de la prise d'un placebo. Ces effets étaient similaires à ceux du *verum*. Par exemple, le placebo pouvait être responsable d'une bradycardie lorsque le patient prenait un placebo de β -bloquant, ou de sécheresse de la bouche et de constipation quand il s'agissait d'un placebo d'imipraminique.

Cependant, en 1969, G. Herzhaft donne une nouvelle définition de l'effet nocebo qui correspond aux effets indésirables non spécifiques survenant sous placebo (fatigue, somnolence, vertiges...).

Actuellement, le concept s'est élargi et inclut essentiellement les troubles liés aux attentes négatives du patient. Dans l'exercice de notre profession de pharmacien, nous pouvons constater que la simple lecture des notices des médicaments par le patient peut entraîner des effets indésirables purement psychologiques. En effet, lorsque qu'un patient ressent des douleurs abdominales dans les minutes qui suivent l'absorption d'un remède susceptible d'en provoquer, nous pouvons penser qu'il s'agit plutôt d'un effet nocebo que d'un effet pharmacodynamique de la molécule qui n'a pas eu le temps d'être résorbée.

Ainsi, il apparaît que le patient joue un grand rôle dans la survenue des effets nocebo du fait de son histoire personnelle et de la qualité de la relation qu'il entretient avec les différents professionnels de santé auxquels il est confronté [6, 8, 49, 62].

1.3/Aspects éthiques liés à la prescription du placebo

1.3.1) Mise en évidence du problème

En santé, nous parlons de bioéthique, dans le respect de la vie et de l'autodétermination de la personne. L'utilisation du placebo à l'insu du patient pose donc un problème éthique et soulève différentes questions.

N'est-ce pas un mensonge vis-à-vis du patient de lui prescrire ou de lui conseiller un produit qu'il croit actif alors qu'il ne l'est pas ?

Le fait de cacher la vraie nature du traitement au patient est-il compatible avec le respect de son autonomie ?

Il est tout de même important de faire la différence entre les situations où le placebo est administré avec intention de tromper, de celles sans intention de tromper, où l'illusion est partagée par le médecin et le patient. Le premier cas n'est clairement pas éthique.

D'autre part, le fait de réduire ou de supprimer le remboursement de nombreuses spécialités, qualifiées de placebos impurs, pose bien la question de la reconnaissance de l'effet placebo en médecine. Il n'en demeure pas moins que ces placebos impurs sont beaucoup prescrits en ville. De façon surprenante, l'industrie pharmaceutique continue de produire de véritables placebos. Nous pouvons, par exemple, citer le cas du Locabiotol®, qui est un traitement local des voies aériennes supérieures. Lors de la nouvelle formulation, le laboratoire a remplacé l'antibiotique par de l'huile essentielle de menthe.

Par ailleurs, les placebos purs sont des médicaments difficilement commercialisables comme nous avons pu le constater précédemment avec le cas de la mise sur le marché du fameux Lobepac® du Docteur Aulas. En effet, il faut obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) même si la spécialité ne contient pas de principe actif. Nous retrouvons certains placebo purs dans les pharmacies hospitalières au sein desquelles ils sont soumis à la même réglementation que les autres médicaments et doivent notamment comporter une date de péremption. Ils sont majoritairement utilisés dans les essais cliniques *versus* placebo.

Nous allons donc étudier les différents arguments en faveur ou contre l'utilisation du placebo en médecine, puis comment bien prescrire le médicament placebo et enfin nous verrons le cas particulier des essais cliniques et la nécessité du cadre législatif [3, 5, 36, 49].

I.3.2) Les arguments en faveur du placebo

Tout d'abord, **juridiquement**, la prescription d'un placebo est complètement licite car c'est un médicament selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, comme nous l'avons vu précédemment. D'autre part, elle n'est pas contraire au Code de Déontologie qui définit les devoirs et les obligations de la profession. Le serment d'Hippocrate (annexe 2) ne fait en aucun cas mention de la sincérité du médecin vis-à-vis des patients.

Par ailleurs, l'effet placebo ne pose pas de problèmes éthiques s'il n'est pas recherché de manière outrancière ou charlatanesque, ce qui sous-entend que **l'objectif est thérapeutique** et non financier.

Il peut s'avérer être un **mensonge nécessaire**. Platon écrivait déjà dans son ouvrage La République : « Le mensonge n'est utile aux hommes que comme médecine. Son emploi devrait être réservé aux médecins. » Ainsi, il s'agit ici d'un « noble mensonge » par lequel le médecin agit dans l'intérêt du malade. En effet, le placebo représente une possibilité significative de bénéfices en n'imposant qu'un minimum de risques médicaux aux patients, et peut permettre d'optimiser, dans un processus d'individualisation thérapeutique, la part suggestive inhérente à tout traitement.

D'autre part, il existe des situations dans lesquelles il est moralement impossible de dire l'entière vérité au patient, l'information donnée par le médecin doit être compréhensible et ne doit pas lui être nuisible. Ainsi, le praticien peut-il être amené à omettre certains détails pour limiter les effets psychologiques négatifs. Il s'agit dans ce cas de donner les informations utiles au patient pour sa guérison.

Par ailleurs, nous pouvons citer des **situations où il est intéressant d'utiliser le placebo** :

- en alternance avec des psychotropes, chez les personnes âgées notamment. Dans les établissements gériatriques, l'équipe de nuit peut, en cas d'insomnie, prescrire un placebo pur ou impur plutôt qu'un hypnotique pouvant entraîner des risques de chutes, d'amnésie et de dépendance. L'équipe de jour qui sera mise au courant pourra aborder franchement la question avec l'intéressé le lendemain. Nous pouvons considérer dans ce cas que le mensonge est suffisamment limité dans le temps pour être négligeable par rapport aux bénéfices de la méthode ;
- en alternance avec les opiacés pour diminuer les dépendances et toxicomanies ;

- dans les phases terminales de maladies incurables pour éviter la prescription de doses importantes de substances toxiques ayant des effets secondaires ;
- dans les sevrages médicamenteux (hypnotiques, tranquillisants, antalgiques...). Dans ce cas, il est possible de proposer aux patients de fabriquer leur propre placebo en prescrivant des gélules vides qu'ils rempliront eux-mêmes avec une substance inerte (sucre en poudre...). Au cours du premier mois de sevrage, trois gélules sur quatre contiennent le médicament à sevrer (en plus du produit inerte), et une gélule sur quatre ne contient que le placebo. Le patient mélange les gélules et, chaque soir, en prend une. Le mois suivant, une gélule sur deux contient le *verum*, et ainsi de suite jusqu'au sevrage complet ;
- dans la potentialisation d'un médicament spécifique. Le placebo devient alors un « adjuvant thérapeutique ». L'exemple suivant, raconté par Lachaux et Lemoine, met bien en évidence l'intérêt de cette technique : « Madame D. a cinquante sept ans. L'histoire de cette commerçante est celle de beaucoup de malades hystériques : interminable kyrielle de tentatives thérapeutiques, toutes mises en échec dès les premiers jours, voire les premières heures, par l'apparition d'effets secondaires particulièrement spectaculaires. Une psychanalyse s'était soldée par une recrudescence des troubles au bout de dix-huit mois, de même qu'une thérapie comportementale qu'elle avait refusée de poursuivre au bout de quatre séances. L'histoire a commencé « officiellement » par un stress particulièrement important, puisqu'à l'âge de douze ans, Madame D. s'est trouvée prise sous un bombardement, alors qu'elle se promenait à quelques centaines de mètres de son domicile. Retirée à grand-peine des décombres où elle avait été retrouvée ensevelie au milieu de nombreux cadavres, seule survivante d'un immeuble entièrement détruit, elle a commencé, au cours des semaines suivantes, à développer des crises d'angoisse aiguës et une agoraphobie l'empêchant de se rendre à l'école pendant plusieurs mois. Les choses sont apparemment rentrées dans

l'ordre pendant quelques années. Mais, vers l'âge de trente-cinq ans, à la suite d'une période de vie active et stressante sur le plan professionnel, les crises d'angoisse se sont multipliées, apparaissant inopinément plusieurs fois par jour. Les complications classiques de ce syndrome n'ont pas tardé à se développer : agoraphobie rationalisée par la peur d'avoir un malaise dehors, toxicomanie médicamenteuse particulièrement aux benzodiazépines, hypocondrie avec multiplication du nombre de consultations spécialisées, notamment en cardiologie du fait de palpitations. Comme c'est fréquemment le cas chez les patients présentant des attaques de panique, Madame D. présente des signes auscultatoires de prolapsus mitral, ce qui lui permet de se dire « cardiaque ». Enfin, à l'heure actuelle, Madame D. se présente comme une patiente très déprimée, anxieuse et insomniaque. Ses plaintes incessantes entraînent un rejet quasi-total de la part de la famille et des médecins. Le symptôme le plus insupportable pour ces derniers est l'apparition inéluctable d'effets secondaires à type de tremblements, céphalées, agitation, vertiges, lipothymies, hypertension, survenant dans les minutes suivant la prise de n'importe quel médicament, pourvu qu'il soit présenté comme un antidépresseur. Que la molécule soit un tricyclique, un IMAO (Inhibiteur des Mono Amines Oxydases) ou un produit dit de deuxième génération, quelles que soient ses caractéristiques pharmacocinétiques, ces manifestations entraînent un refus véhément de poursuivre le traitement et un retour aux tranquillisants qui, s'ils sont bien tolérés, ne lui procurent qu'une légère et bien transitoire diminution de ses symptômes. Un placebo d'antidépresseur avait été prescrit, dans un contexte très agressif de part et d'autre, au cours d'une hospitalisation précédente, par une équipe soignante excédée, et avait provoqué, lui aussi, de nombreux effets secondaires. Une procédure originale dite de prescription en « simple aveugle dans le temps » a alors été imaginée : la patiente a été informée qu'elle allait recevoir un antidépresseur mais que cette prescription serait précédée d'une période au cours de laquelle elle recevrait un placebo

identique dans sa présentation à l'antidépresseur en question. La seule inconnue résidait dans le fait qu'elle ne devait pas connaître la durée de la période placebo. L'information a donc été faite selon la formule suivante : *Nous n'arrivons pas à soigner votre dépression car à chaque tentative de prescription d'antidépresseur, vous développez des effets secondaires importants mais qui sont probablement en bonne partie liés à des raisons psychologiques inconscientes. Afin de vous éviter ce phénomène dont vous êtes la première victime, nous allons vous prescrire pendant une période indéterminée un placebo d'antidépresseur ; mais au bout d'un certain temps, que nous ne vous précisons pas, nous vous donnerons la molécule active sans vous prévenir.* Cette procédure a permis d'annuler l'apparition des effets indésirables, et elle a pour avantage d'éviter le mensonge inhérent à l'utilisation du placebo. » [3].

Si le placebo peut s'avérer efficace dans certaines situations, est-il éthique d'empêcher systématiquement son utilisation ?

En effet, un médecin généraliste se posait les questions suivantes : « Toutes les fois qu'une souffrance peut être améliorée avec deux millilitres de solution saline, pourquoi injecter une substance opiacée ? Les anxiétés et les inconforts qui sont apaisés avec des capsules d'amidon requièrent-elles l'administration de barbituriques ou de diazépam ? »

De même, lorsqu'un patient est atteint d'une maladie incurable, la prescription d'un placebo peut parfois amener une amélioration même s'il ne traite pas directement la pathologie, et ainsi être un soutien psychologique. Le malade se sentira bien pris en charge par le corps médical et n'aura pas de sentiment d'abandon. Cependant, il faudra demeurer vigilant et ne pas donner n'importe quel placebo à n'importe quel patient à titre compassionnel.

En 1893, Charcot écrivait : « Le but essentiel de la médecine est la guérison des malades, sans distinction dans le procédé curatif à mettre en œuvre. » [49].

Cependant, la santé du patient à tout prix autorise-t-elle le médecin à employer toutes les techniques, même si elles s'opposent à l'autonomie du patient ou peuvent remettre en cause la relation de confiance établie ?

Toutes ces interrogations nous conduisent à être extrêmement prudents lors de la prescription d'un placebo et à bien respecter deux règles fondamentales. La première est que les chances de succès de cette thérapeutique doivent être significatives. La seconde met en avant le respect des valeurs du patient. Nous reverrons plus loin comment bien prescrire un placebo [3, 5, 17, 29, 36, 49].

I.3.3) Les arguments contre l'utilisation du placebo

Tout d'abord la prescription d'un placebo peut aboutir à la **destruction de la confiance** nécessaire à une bonne relation thérapeutique ; celle-ci même qui permet l'apparition de l'effet placebo. La tromperie ou le mensonge aboutit à une **altération de la relation**. Par exemple, lorsque le placebo est prescrit à la suite d'échecs thérapeutiques, nous aurons d'un côté le mauvais malade qui ne guérit pas et qui est forcément soupçonné de mauvaise observance et de l'autre le mauvais médecin soupçonné d'incompétence ou de négligence. Si le traitement placebo donne lieu à un nouvel échec, le patient perdra complètement confiance en son médecin. Cependant, si le patient répond bien au traitement, c'est le médecin qui pourra penser que la plainte n'était pas sérieuse et ainsi il perdra du respect envers le malade.

Ensuite, l'utilisation du placebo peut entraîner une **diminution de l'autonomie du patient** en augmentant sa dépendance à la prise de médicaments. Le médecin exclut totalement le malade du choix thérapeutique, et ce dernier doit suivre aveuglément la prescription. De plus, le patient croira que le médecin peut tout guérir et s'exposera à une surconsommation de soins.

Puis, elle peut **diminuer la responsabilité médicale**. Le médecin va être amené à prescrire un placebo car le patient le menace d'aller consulter un confrère ou d'avoir recours à l'automédication. L'on se retrouvera dans le cas d'une véritable prescription de complaisance.

Par ailleurs, l'administration de placebo ne doit pas servir pour faire un diagnostic différentiel entre un trouble organique et fonctionnel. En effet, le traitement placebo peut **masquer une maladie**, car un signe organique peut être amélioré transitoirement par ce médicament.

Enfin, statistiquement 35 à 45 % des médicaments prescrits sont des placebos impurs et beaucoup sont encore remboursés par la sécurité sociale. Il convient donc de s'interroger sur le **coût** d'un traitement placebo et de sa prise en charge par les caisses de santé [3, 4, 17, 29, 36, 49].

I.3.4) Comment prescrire un placebo ?

En premier lieu, il est important de rappeler qu'il ne s'agit pas de prescrire un « simple » placebo, mais de s'interroger sur l'effet de suggestion accompagnant toute thérapeutique active. C'est toujours l'effet global (effet réel + effet suggestif) qui est recherché.

Il est toutefois possible de prescrire un placebo, mais pour obtenir un effet, il faut que patient et médecin y croient. Si ce dernier n'y croit pas, nous sommes confrontés à un problème éthique. D'autre part, il est impératif de prendre en compte le rapport bénéfice/risque. De plus, dans certains cas, la prescription d'un placebo est contre-indiquée. Nous allons donc voir les étapes importantes d'une bonne prescription, puis quelles en sont les contre-indications [5, 36, 49].

I.3.4.1- Les cinq axes de prescription

Le médecin choisit une voie d'administration et une forme galénique (taille, couleur, goût...) qui soient les plus appropriées pour traiter l'affection et qui correspondent le mieux au patient. Certains vont préférer une prise massive de comprimés, tandis que d'autres redoutent l'accumulation des doses. Il faut pour cela tenir compte des antécédents du patient et de la gravité de la pathologie. En effet, comme nous allons le voir plus loin, on ne traite pas tout par placebo !

Il doit ensuite présenter le médicament au patient en se concentrant sur la forme du message. Il ne faut surtout pas dire : « Je vais vous prescrire un produit miracle », ce qui est un mensonge, mais plutôt : « Je vais vous prescrire ce qu'il y a de mieux dans votre cas », ou « Je vais essayer un traitement qui réussit chez plus d'un tiers des patients ayant le même problème que vous. Nous ne comprenons pas encore de façon précise comment il agit, mais l'un des avantages de ce médicament est que les effets secondaires nocifs sont extrêmement rares », ce qui est la stricte vérité.

Puis, le médecin explique au patient l'effet attendu suite à l'administration du médicament. Plus le message est clair, plus il est efficace. Ainsi, le placebo pourra-t-il potentialiser le traitement *verum* auquel il est associé, prolonger l'effet thérapeutique en diminuant les effets néfastes lorsqu'il est administré en alternance avec le *verum*...

Ensuite, il convient d'adapter la dose à la réponse clinique et à l'éventuelle apparition d'effets secondaires.

Et enfin, le médecin procède au sevrage progressif [4, 29, 49].

I.3.4.2- Les contre-indications

Il ne faut pas prescrire de placebo :

- sans examen somatique et psychique ;
- sans diagnostic précis, ce ne doit pas être une méthode de diagnostic différentiel pour déterminer, par exemple, si la pathologie est factice. En effet, certains patients présentent des symptômes qui miment des affections somatiques graves, alors qu'ils n'en sont pas atteints. C'est le cas des pseudo-crisis d'épilepsie, les malades, consciemment ou non, imitant parfois si bien la crise d'épilepsie que les meilleurs neurologues sont incapables de faire la part des choses. Certains ont alors recours à des tests de provocation où un placebo est administré en expliquant au patient qu'il a la propriété de déclencher une crise, pendant ce temps un enregistrement électroencéphalographique est réalisé. Seules les crises histrioniques se

déclencheront, alors que le tracé cérébral ne décèlera aucune perturbation de nature épileptique ;

- s'il existe un traitement spécifique ;
- au long cours ;
- dans le cadre d'une mauvaise relation médecin-malade ;
- à la demande, la placebothérapie n'est pas une médecine de complaisance ;
- chez une personne « bien portante » ce qui pourrait favoriser le développement de pathologies psychosomatiques ;
- de façon systématique lorsqu'il n'y a pas de traitement spécifique ;
- chez l'enfant pour éviter de favoriser la dépendance aux médicaments.

D'autre part, il convient de ne pas poursuivre une placebothérapie qui ne donne pas de résultats rapides et nets [3, 4, 5, 47].

I.3.5) Le cas des essais cliniques *versus* placebo

A partir des années 1960, les essais cliniques en double aveugle *versus* placebo se sont développés. Pour mettre en évidence les propriétés pharmacodynamiques d'une substance appelée à devenir un médicament, une étude de supériorité *versus* placebo s'avère être le moyen le plus simple, le plus rapide et le moins coûteux. L'étude de supériorité par rapport à un produit déjà utilisé dans l'indication qui sera revendiquée est évidemment plus intéressante. En effet, il est plus porteur d'être supérieur au futur concurrent qu'au placebo. Mais cette dernière solution expose au risque de ne pas être supérieur au médicament de référence et implique des coûts plus élevés. La méthode en double aveugle *versus* placebo est donc celle qui est le plus souvent employée.

Cependant, elle a rapidement commencé à poser des problèmes éthiques, comme le montre l'exemple suivant : en 1966, les chercheurs ont testé l'efficacité de la pénicilline par rapport à un placebo dans une infection à streptocoque. Dans le groupe témoin ayant reçu du placebo, deux femmes ont développé un rhumatisme

articulaire aigu et une autre une glomérulonéphrite aiguë. Cet essai illustre la nécessité d'une réglementation concernant la recherche clinique [3, 63].

I.3.5.1- Les textes internationaux

Après la seconde guerre mondiale, le **Code de Nuremberg** a permis de définir des règles à respecter lors des expérimentations cliniques sur la personne humaine.

La **Déclaration d'Helsinki** a été élaborée et adoptée par l'Association Médicale Mondiale (A.M.M.) en 1975, puis elle a été modifiée à plusieurs reprises (annexe 3). Elle constitue un ensemble de recommandations destinées à guider les médecins dans le domaine des recherches biomédicales.

Dans la première version, dite de Tokyo, en 1975, l'A.M.M. précise à l'article II-3 que « lors de toute étude clinique (avec ou sans groupe témoin), le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles ».

Cette phrase est maintenue dans la version dite de Hong Kong de 1989. Mais les essais contre placebo sont toujours utilisés sans que l'on s'interroge réellement sur leur bienfondé éthique.

C'est pourquoi, en 1996, à Somerset West, il a été ajouté à cet article : « Cela n'exclut pas l'utilisation du placebo pour les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode thérapeutique ou diagnostique prouvée. ». Ainsi, le recours au placebo est-il rendu non éthique dans les essais concernant des pathologies ayant déjà un traitement spécifique.

Cette disposition étant interprétée différemment la plupart du temps, voire totalement ignorée, l'A.M.M. renforce sa position dans une nouvelle version, celle d'Edimbourg, en 2000, avec l'article 29 : « Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée. » et l'article 30 : « Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de

prévention dont l'étude aura montré sa supériorité. » Cependant, selon l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament, cela exclut très souvent l'utilisation d'un bras placebo dans des études où elle pourrait être judicieuse.

L'A.M.M. a donc publié, en 2002, à Washington, une note explicative : « L'A.M.M. [...] réaffirme par ailleurs que les essais avec témoin sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions, et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé.

Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes :

- lorsque, pour des raisons méthodologiquement impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ;
- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables. »

Comme nous pouvons le constater, l'A.M.M., tout en tenant compte des quelques objections à sa position, ne considère pas comme éthique le recours trop facile aux essais *versus* placebo, ce qu'elle réaffirme dans la dernière version de Séoul de 2008 à l'article 32 : « Les bénéfices, risques et charges d'une nouvelle possibilité thérapeutique doivent être évalués en comparaison avec les meilleurs moyens couramment disponibles, excepté dans les circonstances suivantes :

- l'usage du placebo ou de l'absence de traitement est acceptable dans les études pour lesquelles il n'existe pas de comparateurs disponibles ayant fait la preuve de leur efficacité ;
- pour des motifs méthodologiques incontestables et scientifiquement validés, l'usage du placebo est nécessaire afin de mettre en évidence l'efficacité ou la sécurité d'une possibilité thérapeutique, et les patients qui recevront le placebo ou qui ne seront pas traités ne sont pas susceptibles

d'être exposés à un risque sérieux ou à une atteinte irréversible. Une extrême attention doit être de rigueur pour éviter le dévoiement de cette possibilité. » [4, 63].

I.3.5.2- Les directives européennes

L'arrêté du 16 décembre 1975 définissant les conditions d'expérimentations préalables à la mise sur le marché d'un nouveau médicament précise qu' : « Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous forme d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo. » Nous pouvons ici constater que ce n'est que « parfois » qu'un essai en double aveugle utilisera autre chose qu'un placebo.

La Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001, explicite dans son article 2 intitulé « Définitions », quelle est la nature du « produit comparateur » utilisé dans les essais cliniques : « Médicament expérimental : principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché. »

A la lecture de ces différents textes réglementaires, il est clair que le recours au placebo ne pose pas de problème éthique lorsqu'il n'existe pas de traitement actif. Dans le cas contraire, il convient d'examiner les différentes situations possibles. Les essais *versus* placebo sont inappropriés dans le cas où le traitement de référence permet de prévenir le décès ou diminue la morbidité, sauf s'il présente une toxicité importante. Mais, lorsque la situation clinique ne comporte pas de danger pour la vie des patients, l'essai contre placebo peut être envisagé [63].

I.3.5.3- Le droit français

Le 20 décembre 1988, la **loi Huriot-Sérusclat** (loi n°88-1138) est votée en France. Elle donne un cadre légal à la recherche biomédicale française en insistant notamment sur l'importance de l'information et du consentement éclairé du patient.

Elle instaure notamment la création de Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.), en charge d'évaluer les protocoles de recherche.

En 2004, cette loi a été adaptée à la Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001, dans le but d'harmoniser les règles concernant les essais thérapeutiques entre les différents états membres. Ainsi, les C.C.P.P.R.B. deviennent les Comités de Protection des Personnes (C.P.P.) et ne sont plus consultatifs mais obligatoires.

Par ailleurs, l'application de cette loi sur le consentement éclairé a prouvé que le placebo peut être efficace sans tromperie. Par exemple, au cours d'une étude ouverte contre placebo concernant des patients atteints de troubles psychiatriques, sur les quatorze qui avaient reçu un placebo, treize ont été significativement améliorés, alors qu'ils étaient parfaitement informés de la nature placebo de leur traitement [29, 36, 63].

I.3.5.4- Comment faire face au problème éthique ?

Face à toutes ces réglementations concernant les essais thérapeutiques et au problème éthique posé par l'utilisation du placebo dans certains cas, nous pouvons nous demander comment faire pour tester les effets d'un nouveau médicament dans une maladie grave, mettant en jeu le pronostic vital, lorsqu'il existe déjà un ou plusieurs médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de cette maladie. Certains promoteurs et investigateurs ont donc proposé une réponse sous la forme d'essais « add-on ». Il s'agit d'administrer aux deux groupes le traitement de référence et d'ajouter, dans le groupe témoin, un placebo et, dans l'autre groupe, le nouveau médicament à tester. L'inconvénient majeur de cette méthode est que l'on ne connaît pas l'efficacité du nouveau médicament en monothérapie et que l'on aboutit à une indication thérapeutique en association avec le traitement de référence.

En conclusion, nous pouvons dire que l'utilisation du placebo en monothérapie dans les essais cliniques concernant une pathologie n'ayant pas de traitement de référence ou n'ayant pas de caractère évolutif ou vital ne pose pas de problèmes éthiques. En revanche, il n'est pas éthique de priver les patients d'une chance

thérapeutique lorsque celle-ci existe déjà. Dans ce cas, il sera possible d'avoir recours au placebo uniquement en plus du traitement de référence [63].

1.4/ Les champs d'action du placebo

Le placebo est efficace dans la plupart des maladies : la douleur (fonctionnelle, algie cancéreuse, post-opératoire, migraine), l'insomnie, l'anxiété, la dépression, le trouble panique, le syndrome prémenstruel, le rhume des foins, la toux, la tuberculose, la fatigue... Classiquement, nous remarquons que l'efficacité du placebo est variable. Elle est en moyenne de 35%, avec des extrêmes allant de 5 à 85%. Nous allons étudier plus particulièrement trois domaines : la douleur, la chirurgie et la psychiatrie [3, 20, 36, 47].

1.4.1) La douleur

La douleur est le domaine privilégié de l'étude de l'effet placebo. Il a été démontré que l'effet placebo pouvait permettre de réduire les doses d'antalgiques. Trois groupes de patients souffrant de douleurs post-opératoires ont été comparés. Chacun a reçu une perfusion de sérum physiologique mais avec une signification différente. Le premier groupe (témoin) croyait recevoir un traitement favorisant l'hydratation, ce qui permettait de mettre en évidence l'évolution naturelle de la douleur. Le second groupe pensait avoir une perfusion, soit de placebo, soit d'un antalgique. Enfin, le troisième groupe était censé être perfusé avec un antalgique puissant. Les doses de buprénorphine ont été réduites de 20,8% dans le deuxième groupe par rapport au groupe témoin, et de 33,8 % dans le troisième groupe, toujours par rapport au groupe témoin.

Plus généralement, en cas de douleur quelconque, comme des céphalées, la prise d'un comprimé de paracétamol, soulage dans les minutes qui suivent. Or, celui-ci étant encore au niveau de l'estomac, n'a pas encore eu le temps de passer dans la circulation sanguine et d'agir [47,49].

I.4.2) La chirurgie

L'effet placebo peut également se manifester dans le domaine de la chirurgie, comme le prouve l'expérience réalisée par Dimond et son équipe en 1960. Le but était de vérifier l'intérêt de la ligature de l'artère mammaire interne dans le traitement de l'angine de poitrine rebelle. Dix-huit patients furent donc opérés, treize subirent la ligature et cinq eurent une simple incision cutanée destinée à leur faire croire qu'ils avaient été opérés. Ces derniers se portèrent aussi bien que les autres. Le placebo d'intervention chirurgicale s'était donc révélé actif.

Plus récemment, en 2002, nous pouvons donner l'exemple d'un essai en double aveugle pour le traitement de la gonarthrose. Cent quatre-vingt patients ont été répartis, par tirage au sort, en trois groupes. Le premier a subi un débridement arthroscopique, le second un lavage arthroscopique, et le troisième une chirurgie placebo. L'évolution des patients a été suivie pendant vingt-quatre mois à l'aide de questionnaires remplis par les patients, évaluant la douleur et les aptitudes physiques (marche, montée d'un escalier...). Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

Actuellement, il n'est plus possible, éthiquement, de réaliser ce type d'essai, même si l'on connaît l'importance de l'effet placebo en chirurgie [6, 49, 64, 65].

I.4.3) La psychiatrie

L'effet placebo revêt également une grande importance dans le traitement des troubles psychiatriques. Nous pouvons notamment le remarquer chez les patients dépressifs. Dans certains cas, ceux-ci sont améliorés par les antidépresseurs dans les jours qui suivent la première prise. Or, nous savons que ces molécules sont efficaces à partir de trois ou quatre semaines d'utilisation. L'amélioration de l'état des patients peut être attribuée à un effet placebo [3, 49].

En résumé...

Depuis l'Égypte ancienne jusqu'à nos jours, l'homme n'a jamais cessé d'utiliser le placebo en thérapeutique. Du latin « Je plairai », ce terme désigne 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, une maladie, mais qui est sans action spécifique pour le trouble traité. Cependant, il est nécessaire d'insister sur le fait que l'effet placebo perçu par le patient correspond à l'effet placebo vrai ajouté à l'évolution naturelle de la maladie.

Nous pouvons différencier deux types de placebo : les placebos purs, totalement dépourvus d'action pharmacodynamique, utilisés dans les essais cliniques *versus* placebo ; et les placebos impurs, spécialités pouvant figurer au Vidal mais dont l'efficacité n'a pas été prouvée.

Actuellement, les mécanismes d'action du placebo ne sont pas entièrement connus et de nombreuses hypothèses sont émises. Ainsi, des facteurs psychophysiologiques (conditionnement), psychologiques (suggestion et attentes) en association avec des facteurs biologiques (libération de neuromédiateurs : dopamine, opiacés endogènes...) seraient mis en jeu lors de l'administration d'un placebo. D'autre part, il existe de nombreux autres facteurs influençant la réponse placebo : le patient lui-même, le médecin, la relation de confiance établie entre les différents professionnels de santé et le patient, la nature de la maladie...

Il convient également de noter la possible survenue d'un effet nocebo. Du latin « Je nuirai », il correspond aux troubles liés aux attentes négatives du patient face à un traitement placebo.

Enfin, la prescription d'un placebo peut poser des problèmes éthiques. Peut-on mentir à un patient en lui cachant la véritable nature de son traitement ? Le médecin devra donc être extrêmement prudent lors de la prescription en évaluant les chances de succès de cette thérapeutique et en respectant les valeurs du patient.

Dans le cas particulier des essais cliniques, une réglementation a été mise en place pour protéger les personnes participant à la recherche biomédicale (Déclaration d'Helsinki, Directive 2001/20/CE, loi Huriet-Sérusclat). Il en résulte que l'utilisation du placebo dans les essais concernant une pathologie n'ayant pas de traitement de référence ou n'ayant pas de caractère évolutif ou vital ne pose pas de problèmes éthiques. En revanche, il n'est pas acceptable de priver les patients d'une chance thérapeutique lorsque celle-ci existe déjà.

II- L'effet placebo, une explication de l'effet thérapeutique de l'homéopathie

II.1/ Historique

L'homéopathie a été fondée au XIX^{ème} siècle par Samuel Hahnemann. Né en 1755 à Meissen en Saxe, Hahnemann était issu d'une famille modeste, son père était peintre dans une manufacture de porcelaine, artisanat privilégié de cette petite ville.

Grâce à ses capacités intellectuelles, le jeune Hahnemann devint l'assistant du professeur Müller à l'Ecole princière de Saint-Afra jusqu'à l'âge de vingt ans.

En 1775, il partit étudier à Leipzig, une des villes universitaires les plus renommées de l'époque. Ses études de médecine furent payées par un homme important. Il assura sa subsistance en donnant des leçons d'allemand et de français. Pendant cette période, il traduisit quelques ouvrages médicaux, domaine qui commençait à le passionner. C'est pourquoi, il alla s'installer à Vienne, ville considérée en Europe comme l'un des plus grand centre médicaux. Grâce au docteur Quarin, il devint le médecin privé et le bibliothécaire de Bruckenthal, le gouverneur de Transylvanie.

Après avoir soutenu sa thèse de médecine en 1779, il alla s'installer à Hettstadt. Puis il déménagea en 1781 à Dessau, où il épousa Henriette Kuchler, la belle-fille de l'apothicaire de la ville. Puis, il partit à Gommern et commença à s'intéresser de plus en plus à la chimie. Comme il était assez déçu de sa pratique médicale, il passait la plupart de son temps à traduire des ouvrages, notamment dans le domaine de la chimie et de la pharmacie.

En 1790, ce fut la révélation. Hahnemann traduisait alors l'ouvrage intitulé « Traité de matière médicale » de l'écossais William Cullen, concernant l'étude de la composition, de la préparation et des propriétés des substances médicamenteuses. C'est le chapitre consacré aux vertus thérapeutiques du quinquina qui attira particulièrement son attention. En effet, Cullen prétendait que l'effet antipyrétique du quinquina était dû à son action sur l'estomac. Cette explication théorique ne lui

convenant pas, Hahnemann eu l'idée d'en ingérer quelques grammes par jour pour étudier l'effet de cette plante chez l'homme sain.

Il racontait ainsi son expérience : « Je pris, durant plusieurs jours, à titre d'expérience, quatre drachmes de bon quinquina, deux fois par jour. Mes pieds et le bout de mes doigts devinrent d'abord froids ; je devins las et somnolent ; ensuite mon cœur commença à palpiter ; mon pouls devint dur et rapide ; une anxiété intolérable et des tremblements (mais sans frissons) ; une lassitude dans tous les membres ; puis des pulsations dans la tête, rougeur des joues, soif ; bref tous les symptômes habituellement associés à la fièvre intermittente apparurent successivement [...]. Cette crise durait chaque fois de deux à trois heures et se reproduisait quand je répétais la dose et pas autrement. J'arrêtai le remède et je me retrouvai une fois de plus en bonne santé ». Ce fut la première expérience pathogénétique, pratique qui consiste à administrer, à des doses sublétales, une substance toxique à un sujet sain.

De 1790 à 1796, Hahnemann expérimenta ainsi de nombreuses substances considérées comme des poisons violents : l'arsenic, la belladone, la digitale, la fève de Saint Ignace, la noix vomique... En 1796, il publia un « Essai sur un nouveau principe pour découvrir les vertus curatives des substances médicinales, suivi de quelques aperçus sur les principes admis jusqu'à nos jours », qui décrit dix-huit expériences pathogénétiques et pose le premier principe de l'homéopathie, le principe de similitude, que nous détaillerons plus loin.

En 1805, il fit paraître sa première Matière médicale, intitulée « Fragments sur les effets positifs des médicaments observés chez l'homme sain », qui est un recueil de vingt-sept pathogénésies, c'est-à-dire l'ensemble des signes toxiques que les remèdes sont susceptibles de produire chez l'homme sain. C'est en 1807, que la thérapeutique prendra le nom d'homéopathie. Ce terme vient du grec « homoeion » qui signifie « semblable » et « pathos » qui veut dire « souffrance ».

En 1810, Hahnemann publia « L'Organon de la médecine rationnelle », ouvrage considéré par les homéopathes comme la bible de l'homéopathie. Il y expose les

principes de cette nouvelle médecine et la définit ainsi : « La méthode homéopathique est celle qui, calculant bien la dose, emploie contre l'ensemble des symptômes d'une maladie, un remède capable de provoquer chez l'homme bien portant des symptômes aussi semblables que possibles à ceux que l'on observe chez le sujet malade ». A partir de ce moment-là, de nombreux étudiants et médecins s'y intéressèrent et participèrent aux recherches pathogénétiques. Ainsi, de 1811 à 1821, six volumes de la Matière médicale d'Hahnemann ont-ils été publiés. Ils concernent soixante-cinq pathogénésies.

Dès le début du XIXème siècle, les théories d'Hahnemann furent connues dans le monde entier. En France, c'est le comte Des Guidi qui introduisit l'homéopathie en 1830. Les avis étaient partagés chez les médecins. Certains étaient complètement hostiles à cette nouvelle thérapeutique, tandis que d'autres commençaient à s'y intéresser fortement.

En 1832, une épidémie de choléra a permis aux partisans de l'homéopathie de montrer son efficacité. En effet, ils mirent en évidence un taux de mortalité plus faible chez les patients traités de cette manière. Cependant, avec nos connaissances actuelles, nous pouvons nous interroger sur la réalité de cette efficacité, et nous demander si c'était réellement l'homéopathie qui guérissait les patients atteints de choléra ou si au contraire c'était le traitement allopathique qui les tuaient...

L'homéopathie continua de se développer de plus en plus et de nombreux médecins adoptèrent cette nouvelle thérapeutique. Hahnemann mourut à Paris le 2 juillet 1843 [66, 67, 68].

II.2/ Les principes de l'homéopathie

II.2.1) Le principe de similitude

La loi de similitude « *Similia similitus curentur* » signifie « Les semblables sont guéris par les semblables ». C'est le premier principe fondamental de l'homéopathie. Ainsi, le médecin homéopathe peut-il traiter une maladie avec une substance, qui, lorsqu'elle est administrée chez un sujet sain provoque les mêmes symptômes que ceux du malade. Il y a donc une analogie entre les signes cliniques présentés par le

malade et les signes toxiques provoqués par la substance absorbée par l'individu sain. Par exemple, l'ipecac induit des vomissements lorsqu'il est administré à un sujet sain, ce remède est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements [4, 46, 66, 68].

II.2.2) Le principe d'infinitésimalité

Le second principe de l'homéopathie concerne la loi d'infinitésimalité. Pour diminuer sa toxicité, la substance subit des dilutions successives. On parle alors de décimales hahnemanniennes DH (diluées de dixième en dixième), ou de centésimales hahnemanniennes CH (diluées de centième en centième). Cependant, à partir d'un certain nombre de dilutions (au-dessus de 12 CH), nous dépassons le nombre d'Avogadro ($6,023 \cdot 10^{23}$ molécules par mole de substance) qui constitue la frontière au-delà de laquelle il n'y a plus de molécules de la substance d'origine. C'est pourquoi celle-ci n'est pas uniquement diluée mais aussi dynamisée, c'est-à-dire qu'à chaque étape de dilution, la préparation est vigoureusement secouée, ce qui aurait pour effet de transférer au solvant les propriétés du soluté. Ainsi, même si la molécule de départ n'est plus présente à forte dilution, cela n'a pas d'importance puisque l'eau en a acquis les propriétés : c'est la théorie de la mémoire de l'eau. D'autre part, la dynamisation aurait pour but de potentialiser l'effet [4, 46, 68].

II.2.3) Le principe de globalité-individualité

Le médecin homéopathe considère le patient dans son entier, c'est-à-dire qu'il a une vision globale du corps et de l'esprit. C'est la notion de terrain. Ainsi, le thérapeute s'intéresse-t-il au « malade » avant de s'intéresser la maladie. Par exemple, un bébé grognon qui fait une poussée dentaire associée à des diarrhées sera traité par la souche *Chamomilla* qui prend en compte ces différents symptômes [4, 46, 68].

II.2.4) Le choix de la souche

Il existe deux méthodes pour traiter un patient par homéopathie : la **théorie complexiste** qui préconise de prescrire plusieurs souches, chacune d'entre elles correspondant un symptôme, et la **théorie uniciste** qui consiste à prescrire une seule souche selon le tableau clinique [4, 46, 68].

II.2.4.1- Hahnemann et les maladies chroniques

En 1828, Hahnemann fit paraître un ouvrage intitulé « Maladies chroniques » dans lequel il détaillait trois diathèses (**psore, sycose et luèse**) afin de classer les patients et donc de les soigner par certains remèdes spécifiques. Il pensait que les maladies chroniques sont en fait liées à des antécédents familiaux et qu'elles se caractérisent par une manière de réagir du sujet, manière qui peut évoluer dans le temps.

Tout d'abord, nous avons l'individu psorique, caractérisé par des antécédents de gale chez ses ancêtres. C'est un patient en surcharge métabolique, qui a des difficultés à éliminer les déchets et qui fait de nombreux abus (médicamenteux, alimentaires...). Il est traité par le remède de fond *Psorinum*.

La sycose, ensuite, définit un individu avec une hérédité blennorragique, ayant des excroissances et intoxiqué par des xénobiotiques. Ce patient est traité par la souche *Medorrhinum*.

Enfin, nous avons la luèse ou luétisme qui caractérise une hérédité syphilitique. Le patient a tendance à développer des ulcérations (angines à répétitions, ulcères gastriques...), il est traité par une association de deux souches : *Mercurius solubilis* et *Belladonna*.

Par ailleurs, il existe des modes de classement des patients en fonction de la constitution, du tempérament, du type sensible des individus... [46, 66, 67, 68].

II.2.4.2- Les constitutions

Les individus peuvent être classés selon leur constitution qui correspond à l'ensemble de leurs caractères morphopsychologiques.

Quatre constitutions ont été définies (**carbonique, phosphorique, fluorique et sulfurique**). Elles permettent de traiter les patients avec un remède de fond spécifique.

Le carbonique (figure 8), est une personne trapue, qui a une tendance à l'obésité. C'est quelqu'un qui est très courageux et persévérant dans le travail, mais qui est souvent fatigué et lent dans ce qu'il fait. Le remède de fond utilisé chez le patient de constitution carbonique est *Calcarea carbonica* en haute dilution (15 ou 30CH).

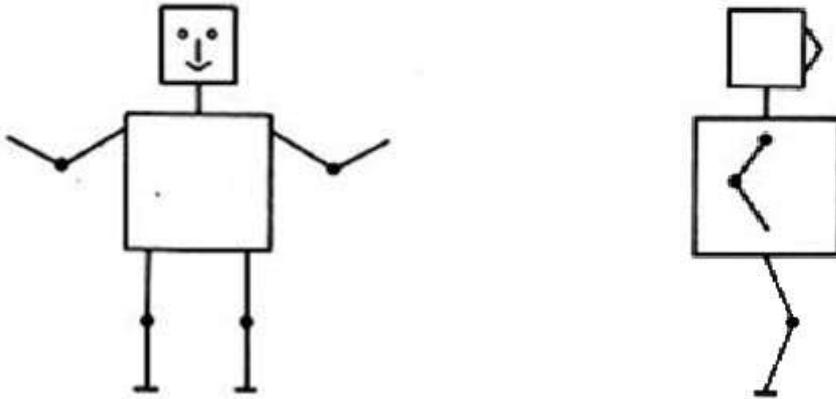


Figure 8 : La constitution carbonique [69]

Le phosphorique (figure 9), se caractérise par une morphologie longiligne et une tendance à l'amaigrissement. C'est un individu très sensible, de nature artiste, qui aime ce qui est original. Le remède de fond utilisé dans ce cas est *Calcarea phosphorica*.

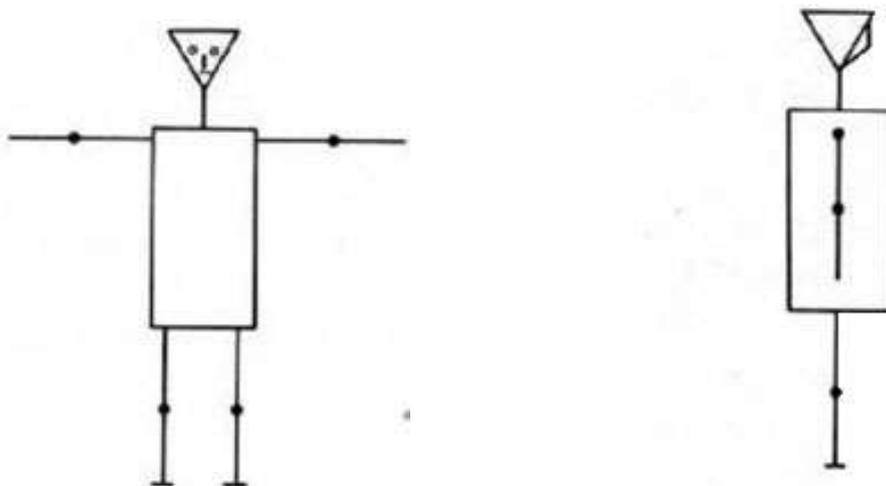


Figure 9 : La constitution phosphorique [70]

Le fluorique (figure 10), est un individu de petite taille, dystrophique. Dans la vie quotidienne, il est hyperactif et excessif. Le remède de fond de ce patient est *Calcarea fluorica*.

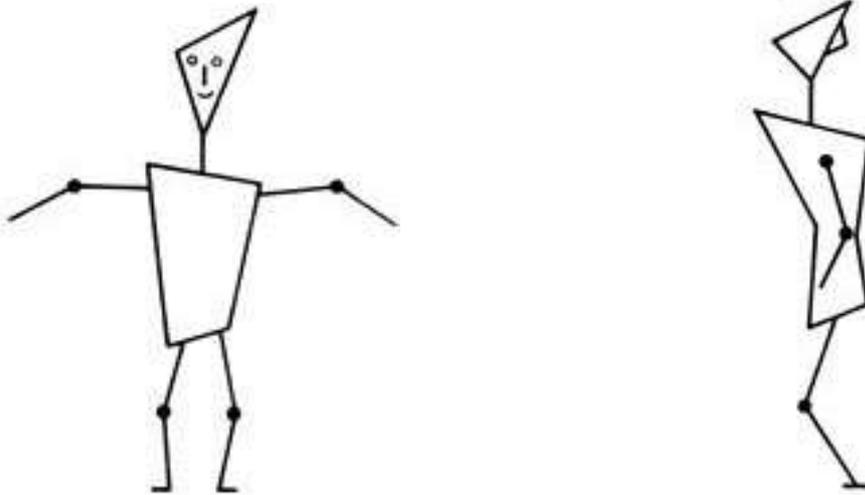


Figure 10 : La constitution fluorique [71]

Enfin, le sulfurique (figure 11), est le sujet « parfait » qui n'a pas de tendance aux maladies [66, 67, 68].

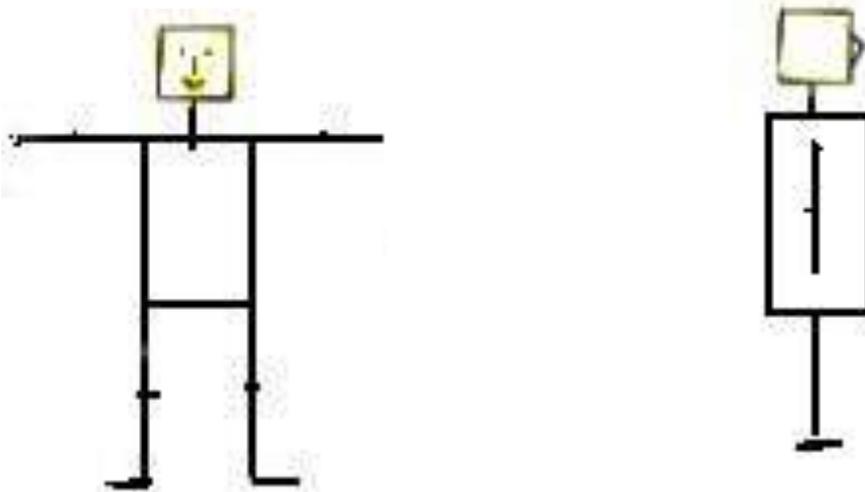


Figure 11 : La constitution sulfurique [72]

II.3 / Aspect réglementaire

Dès la première édition française de l'Organon en 1824, Hahnemann insiste sur la nécessité de définir des normes pharmaceutiques rigoureuses pour la préparation des remèdes homéopathiques : « Le véritable artiste dans l'art de guérir doit avoir entre ses mains les médicaments les plus forts et les plus purs, s'il veut se fier à leur vertu curative ; il faut donc qu'il les connaisse lui-même dans leur pureté ».

Au XIX^{ème} siècle de nombreux ouvrages ont été rédigés pour « standardiser » le mode de préparation des remèdes homéopathiques. Harthmann, un élève d'Hahnemann, publia la « Pharmacopée homéopathique » qui fut l'ouvrage de référence en France dans les années 1930. En 1841, c'est au tour de Jahr de rédiger la « Nouvelle Pharmacopée homéopathique ». Cependant, à l'époque, la préparation de ces médicaments n'était pas très harmonisée. Ainsi, en 1893, Escalle, Delpech et Peuvrier, rédigèrent-ils la « Pharmacopée Homéopathique française », qui regroupait toutes les monographies des différentes drogues expérimentées par Hahnemann.

C'est en 1965, dans la huitième édition de la Pharmacopée française que l'homéopathie est reconnue : « La France officialise l'homéopathie en l'introduisant à la Pharmacopée. La faveur persistante en laquelle sont tenues les doctrines d'Hahnemann nécessite cette inscription... ».

Au niveau européen, c'est dans la troisième édition de la Pharmacopée européenne que l'on retrouve la première monographie dans ce domaine intitulée « Préparations homéopathiques ».

Nous retrouvons la définition actuelle du médicament homéopathique à l'article L-5121 du Code de la Santé Publique : « Tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la Pharmacopée européenne, la Pharmacopée française ou à défaut par les Pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. »

Il apparaît clairement dans cette définition que le remède homéopathique est un médicament. Ainsi, il est soumis à toutes les règles applicables aux médicaments notamment en ce qui concerne sa fabrication (Bonnes Pratiques de Fabrication, contrôles...). Pour ce qui est de l'autorisation de commercialisation, il existe deux grands groupes de médicaments homéopathiques préparés industriellement. D'une part, nous avons ceux qui bénéficient d'autorisations délivrées lors d'anciennes réglementations (visas, visas Nouvelle Législation, Autorisations de Mise sur le Marché (A.M.M.)), et d'autre part, nous trouvons ceux qui ont eu des autorisations « nouvelle législation » (en application des textes européens). Il s'agit dans ce cas soit d'enregistrements, soit d'A.M.M. adaptées. En effet, la Directive 92/73/CEE, a instauré un système d'enregistrement simplifié pour ces médicaments considérés comme « traditionnels ». Cependant, ce système est applicable à condition que le médicament en question ne comporte pas de revendications thérapeutiques, que l'on évite tout dosage ou toute forme pharmaceutique à risque et que l'étiquetage mentionne : « médicament homéopathique », « sans indications thérapeutiques approuvées » et « si les symptômes persistent, consulter un médecin ». Il convient de noter que pour obtenir cet enregistrement, la preuve de l'effet thérapeutique n'est pas demandée. Nous avons donc ici ce que l'on appelle des produits homéopathiques unitaires.

En France, l'article R.5133-1-e du Code de la Santé Publique définit un dossier d'A.M.M. « allégé » : « Le dossier d'A.M.M. est adapté compte tenu de la spécificité du médicament homéopathique et d'un usage lié à la tradition. Ainsi, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France, que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité. »

Ainsi, jusqu'en 2012, est mis en place un processus de validation des différents médicaments homéopathiques répondant à l'ancienne législation. A l'issue de cette

démarche, tous les traitements homéopathiques auront été examinés et ceux qui seront maintenus auront soit un enregistrement (sans indications thérapeutiques), soit une A.M.M. (avec indications thérapeutiques validées) [67, 73, 74].

II.4/Mode d'obtention

L'homéopathie utilise des matières premières provenant des trois règnes : végétal, animal et minéral.

II.4.1) Préparation de la teinture mère

En ce qui concerne les souches d'origines végétale et animale, il faut tout d'abord préparer des teintures mères. Celles-ci pourront être utilisées pures, diluées ou serviront à la fabrication d'autres formes homéopathiques (granules, globules, comprimés...).

Pour les souches végétales, la plante entière (sèche ou fraîche) ou seulement une partie macère dans l'alcool pendant trois semaines. La solution obtenue est filtrée et conditionnée en flacon teinté. Nous obtenons ainsi des teintures mères au 1/10^{ème}, sauf dans le cas des végétaux exotiques (noix vomique, écorce de quinquina...) pour lesquels elles sont au 1/20^{ème}.

Dans le cas des souches animales, l'animal entier ou une substance provenant de cet animal (venin, lait, sécrétion...) macère dans l'alcool. Nous obtenons des solutions au 1/20^{ème}.

Les souches minérales ne font pas l'objet de la préparation d'une teinture mère et sont utilisées sous forme de poudres [67].

II.4.2) Préparation des dilutions

II.4.2.1- Atténuation en milieu liquide

A partir des teintures mères préparées suivant le protocole décrit précédemment, nous pouvons réaliser différentes dilutions hahnemaniennes. Le véhicule employé est l'alcool à 70%. La figure 12 illustre cette méthode.

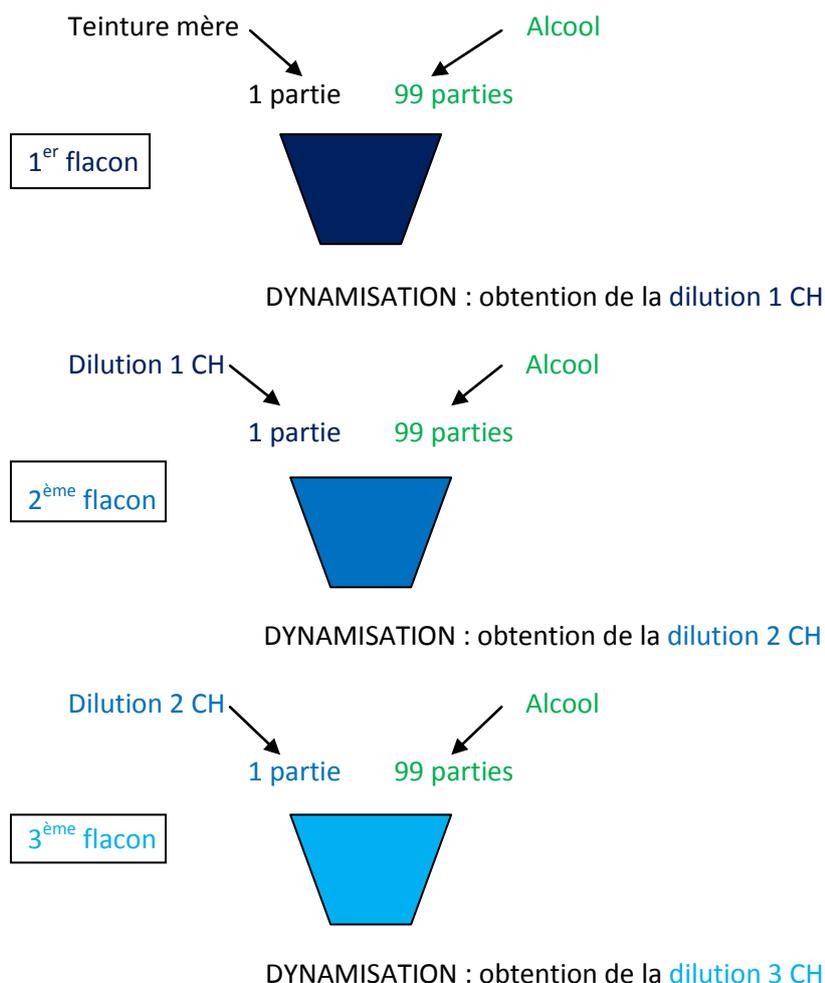


Figure 12 : Atténuation en milieu liquide pour l’obtention des dilutions hahnemaniennes

Avec cette méthode de flacons séparés, nous pouvons continuer à « monter les dilutions » jusqu’à 30CH généralement.

Il existe également une autre technique de préparation qui permet d’obtenir des dilutions : c’est la méthode korsakovienne. Dans ce cas, on utilise un flacon unique. On mélange une partie de teinture mère avec quatre-vingt dix-neuf parties d’alcool à 70% : on obtient la dilution appelée « 1K ». Puis, il faut vider le flacon et le remplir avec quatre-vingt dix-neuf parties d’alcool pour obtenir la dilution « 2 K »... [67, 68].

II.4.2.2 -Atténuation en milieu solide

Elle concerne les matières premières d’origine minérale disponibles sous forme de poudres. Le véhicule employé est le lactose. Dans un mortier, il faut mélanger, à l’aide d’un pilon, une partie de poudre de matière première avec quatre-vingt dix-

neuf parties de lactose. La dynamisation se fait en mélangeant pendant vingt minutes. Nous obtenons la dilution 1 CH. Puis, comme précédemment, nous prélevons une partie de la dilution 1 CH à laquelle on ajoute quatre-vingt dix-neuf parties de lactose, et après dynamisation, nous obtenons la dilution 2CH... [67, 68].

II.4.3) Réalisation des différentes formes galéniques

Il existe de nombreuses formes galéniques dont certaines comme les granules et les globules sont propres à l'homéopathie. Nous ne les détaillerons pas toutes ici et nous nous limiterons, à titre d'exemple, aux granules, globules et comprimés qui sont les plus couramment utilisés.

II.4.3.1- Les granules

Ce sont de petites sphères de cinquante milligrammes environ, constituées de saccharose, ou d'un mélange saccharose/lactose dans la proportion 85%/5%.

Elles sont imprégnées à raison de 1% v/m de la dilution dont elles prendront le nom. Par exemple, pour obtenir cent grammes de granules *Apis mellifica* 15CH, il faut utiliser un millilitre d'*Apis mellifica* 15CH.

Un tube de granules en contient environ soixante-quinze [67, 68].

II.4.3.2- Les globules

Ce sont de petites sphères de trois à cinq milligrammes qui sont préparées de la même manière que les granules. Un tube de globules, appelé dose, en contient environ deux cent [67, 68].

II.4.3.3- Les comprimés

Il faut tout d'abord préparer par compression des comprimés neutres d'environ cent milligrammes. Ceux-ci sont composés de lactose ou de saccharose ou d'un mélange des deux.

Ensuite, ces comprimés sont imprégnés de la dilution dont ils prennent le nom, à raison de 2% v/m.

Cette forme galénique est beaucoup utilisée pour la réalisation de spécialités homéopathiques associant plusieurs souches. Par exemple, *Cocculine*® est une

spécialité à base de *Cocculus* 4CH, *Nux vomica* 4CH, *Tabacum* 4CH et *Petroleum* 4CH. Elle est utilisée dans le traitement préventif ou curatif des nausées et vomissements induits par le mal des transports [67, 68].

II.5/ Etudes expérimentales

II.5.1) Chez le sujet sain pour décrire la pathogénie

II.5.1.1- Réexpérimentation de la pathogénésie de *Carbo vegetabilis*

La première vérification d'une pathogénésie s'est déroulée à Saint-Petersbourg en 1834 à l'initiative des docteurs Seidlitz et Dahl. C'est tout d'abord le docteur Dahl qui fit l'expérimentation en prenant des granules de *Carbo vegetabilis* 30CH. Voici le récit qu'il a fait de cette expérience : « Dès le lendemain, je me sentis incommodé ; attribuant encore ce malaise à une coïncidence fortuite, je suspendis le médicament pendant cinq jours ; complètement rétabli au bout de ce temps, j'avalai un soir quinze petites pilules et autant le lendemain ; alors j'acquis la certitude que j'éprouvai l'influence du remède ; j'étais dans un état d'anxiété et d'éréthisme difficile à décrire ; j'avais des borborygmes dans le ventre, un goût de colle dans la bouche, des étourdissements, une douleur fixe au-dessus des orbites, et de violents bourdonnements dans les oreilles ; le bruit m'était insupportable et je ne pouvais parler à haute voix. C'est en vain que je voulais me nier à moi-même la nature de mes sensations [...] ; il fallut céder à l'évidence. »

Au vu des résultats de cette expérimentation, le docteur Seidlitz voulu approfondir l'étude de la pathogénésie. Il confia donc des granules à deux médecins qui utilisèrent des méthodes différentes. Le premier distribua à ces infirmiers soit des pilules inertes, soit des granules de *Carbo vegetabilis*, en leur demandant de noter consciencieusement toutes les sensations qu'ils éprouveraient heure par heure. Les résultats montrèrent que tous les infirmiers avaient ressenti globalement les mêmes sensations (céphalées, hypersalivation, bourdonnements dans les oreilles...) quel que soit le remède ingéré. Le second médecin ingéra lui-même, devant les infirmiers de son service, durant plusieurs jours, ces granules de *Carbo vegetabilis*. Après quelques jours, il leur proposa de prendre eux aussi ces granules. Ni le médecin, ni les infirmiers ne ressentirent d'effets après la prise de ce traitement. Nous pouvons donc

en conclure que le simple fait de fixer son attention sur d'éventuels symptômes est susceptible de déclencher l'apparition de ceux-ci. Le sujet en éprouve d'autant plus qu'il connaît les effets du médicament qu'il absorbe.

En 1876, c'est au tour d'un homéopathe, Conrad Wesselhoeft, de réexpérimenter la pathogénésie du charbon végétal. Il regroupa seize étudiants en médecine à qui il expliqua l'intérêt et le but de cet essai, sans toutefois leur préciser la nature précise de la souche qu'ils allaient ingérer. Il leur donna donc, à leur insu, des granules de lactose, en leur demandant de noter précisément les troubles ressentis pendant six semaines. A la fin de cette période, les étudiants avaient relevé neuf-cent dix-neuf symptômes ! Nous pouvons donc souligner à nouveau l'importance des phénomènes psychologiques dans les résultats des expérimentations pathogénétiques [66, 75].

II.5.1.2- Réexpérimentation pathogénétique de A.C.H. Campbell

En 1983, cet homéopathe anglais, fit une étude particulièrement intéressante. Il sélectionna huit sujets âgés de vingt-huit à quarante-trois ans. Puis, il leur administra, selon un ordre tiré au sort, des doses croissantes de teinture-mère d'*Arnica*, de *Bryonia* et de *Pulsatilla*, pendant six jours. Il y eu ensuite un arrêt pendant trois jours, puis une nouvelle période de six jours de traitement et ainsi de suite. Il convient de noter que les sujets ne savaient pas quelle substance ils absorbaient durant les six jours de traitement. Chaque jour les patients devaient inscrire sur un carnet les symptômes qu'ils ressentaient. A la fin de l'étude des homéopathes récupérèrent ces cahiers pour les analyser. Cependant, aucun ne réussit à identifier les remèdes ingérés en fonction des symptômes relevés [66].

II.5.1.3- Conclusion

Certains homéopathes, prenant en compte les résultats de ces réexpérimentations pathogénétiques, ont remis en cause le principe de similitude. Ils considèrent qu'il vaut mieux se baser sur l'expérience clinique des générations passées de praticiens. En effet, à titre de comparaison, l'aspirine a soulagé de nombreuses personnes avant que l'on ne connaisse son mode d'action.

Par ailleurs, il est difficile d'attribuer l'apparition d'un symptôme chez un individu à l'effet de la drogue qu'il absorbe. De plus, il faut tenir compte du nombre d'erreurs et « d'inventions » par rapport aux effets ressentis que peut relater le patient qui réalise l'expérience.

D'autre part, la vérification des pathogénésies doit tenir compte du type « sensible », de la constitution et du tempérament du patient, ce qui rend difficile ces études [66, 75].

II.5.2) Chez le sujet malade pour démontrer l'efficacité

En homéopathie, il existe très peu d'études chez le sujet malade. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, certains médicaments homéopathiques n'ont pas de dossiers d'A.M.M. complets, et n'ont donc pas nécessité d'études expérimentales pour être mis sur le marché. D'autre part, les essais cliniques se déroulant le plus souvent à l'hôpital, peu de médecins sont motivés pour les réaliser, compte tenu de la rigueur nécessaire à leur réalisation.

II.5.2.1- Quelques exemples d'essais cliniques

Dès 1834, Armand Trousseau a tenté de comprendre l'efficacité de la thérapeutique homéopathique. Pour cela, il a prescrit à des patients hospitalisés dans son service des pilules d'amidon ou de mie de pain, en leur faisant croire qu'il s'agissait de médicaments homéopathiques. Il a pu constater une amélioration chez ces patients : « De cette première partie de nos expériences, il est permis de conclure que les substances les plus inertes, telles que l'amidon, administrées homéopathiquement, c'est-à-dire en agissant sur l'imagination des malades, produisent des effets tout aussi énergiques que les médicaments homéopathiques les plus puissants » [6, 66].

II.5.2.1.1/ Homéopathie et polyarthrite

Un essai a été réalisé en Angleterre en 1980 par des médecins homéopathes et des rhumatologues. Quarante-six malades atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été inclus. Ils furent ensuite classés par deux homéopathes en deux groupes : ceux qui présentaient une symptomatologie riche permettant une prescription conforme à la

méthode homéopathique et ceux qui présentaient une symptomatologie pauvre rendant difficile un traitement par homéopathie. Puis, les patients furent vus par un troisième médecin qui les répartit en deux groupes de vingt-trois recevant deux types de traitements différents.

Le premier groupe recevait le traitement classique prescrit auparavant ainsi qu'un traitement homéopathique. Le second groupe, quant à lui, recevait un traitement homéopathique placebo en plus de son traitement habituel.

Les patients étaient examinés par des médecins homéopathes tous les quinze jours durant un mois, puis tous les mois pendant cinq mois. Différents critères furent pris en compte pour évaluer les effets du traitement : intensité de la douleur, indice de sensibilité articulaire, force de préhension, circonférence des articulations des doigts, durée de la raideur matinale.

A la fin de l'essai, dix-neuf patients ayant reçu les médicaments homéopathiques eurent une amélioration de leur état contre cinq ayant eu un placebo. Le détail des résultats est résumé dans le tableau IV.

Nombre de patients	Homéopathie	Placebo
Sortis de l'essai	1	2
Aggravés	1	3
Aucun changement	2	13
Légèrement améliorés	15	5
Très nette amélioration	4	0
Total	23	23

Tableau IV : Résultats globaux au bout de cinq mois [67]

Par ailleurs, les médecins ne constatèrent aucune différence entre les sous-groupes à symptomatologie riche ou pauvre. Cependant, pour affirmer qu'il existe bien une différence entre le traitement homéopathique et le placebo, il aurait été nécessaire que les deux groupes de patients au départ soient comparables. Or, dans cet essai, il existe un biais majeur : nous ne connaissons pas les traitements classiques pris par les malades (aspirine, dextropropoxyphène, indométacine, ibuprofène...), ni

les posologies de chacun d'entre eux. Ainsi, la différence entre les deux groupes peut-elle être simplement liée à cela. Pour conclure à la réelle efficacité de l'homéopathie ici, il aurait fallu que tous les patients prennent le même médicament allopathique et à la même posologie [66, 67, 76, 77].

II.5.2.1.2/ Homéopathie et amélioration de la tolérance aux perfusions au long court

Une étude a été réalisée par une équipe française en 1984. Le but était de montrer l'efficacité d'*Arnica montana* 5CH dans les douleurs et les hématomes post-traumatiques consécutifs à des perfusions d'antimitotiques chez des patientes atteintes de cancer du sein.

Vingt-neuf patientes ont été incluses dans cet essai en double aveugle contre placebo. Elles arrêtaient tout traitement un mois avant le début de l'étude. Chacune reçut un lot de cinq tubes granules portant l'étiquette *Arnica montana* 5CH, chaque lot étant soit du placebo (douze patientes) soit réellement de l'*Arnica* (dix-sept patientes).

Chaque patiente devait prendre trois granules quatre fois par jour, dans les trois jours précédant la cure, chaque jour de la cure et encore pendant trois jours après. La durée de l'essai était de deux mois environ, ce qui correspondait à deux cures.

Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement étaient :

- la douleur liée à la piqûre ou à l'hématome, appréciée par la patiente à l'aide d'une échelle analogique ;
- le tonus des veines déterminé par le nombre d'hématomes ;
- l'accessibilité aux veines cotée par une infirmière de un à dix (un : premier coup facile, deux : premier coup difficile, trois : deuxième coup facile...), sachant que c'était toujours la même infirmière qui piquait la même malade.

Deux patientes appartenant au groupe placebo ont été exclues de l'essai. La première avait commencé l'étude en finissant ces anciens tubes granules d'*Arnica montana* et la seconde était décédée.

Les résultats sont en faveur du traitement par homéopathie. Cette étude est très rigoureuse avec une question simple, une définition précise des critères d'inclusion, des critères d'évaluation pertinents... Un problème demeure tout de même, les deux groupes ne comportant pas le même nombre de patientes. Il suffirait que deux ou trois patientes supplémentaires répondent bien au placebo pour que le résultat de l'essai soit différent [67, 78].

II.5.2.1.3/ Homéopathie et reprise du transit intestinal

En 1985, Madame Dufoix alors Ministre des Affaires sociales en France a créé la Fondation pour l'Évaluation des Thérapeutiques Alternatives, dans le but d'évaluer scientifiquement l'efficacité des médecines douces. C'est ainsi que le G.R.E.C.Ho. (Groupe de Recherches et d'Essais Cliniques en Homéopathie) a été fondé, présidé par le docteur Muyard. Parmi ses membres, nous pouvons notamment citer le professeur Schwartz et le docteur Benveniste, chercheurs à l'époque à l'Inserm.

Ce groupe avait pour objectif de réaliser une étude complémentaire sur l'efficacité d'un traitement homéopathique sur l'amélioration de la reprise du transit intestinal après une chirurgie abdominale. Cette étude en double aveugle *versus* placebo était multicentrique. Le protocole de l'essai était extrêmement rigoureux. Il incluait six-cent patients des deux sexes, âgés de plus de dix-huit ans et ayant subi une intervention digestive sans risque de complications opératoires. Ceux-ci étaient répartis en quatre groupes de cent-cinquante personnes :

- les patients du premier groupe ne prirent aucun traitement ;
- ceux du second groupe prirent deux fois trois granules de placebo à 8h, 12h, 16h et 20h ;
- ceux du troisième groupe prirent trois granules d'*Opium* 15CH et trois granules de placebo dans les mêmes conditions ;
- enfin, ceux du dernier groupe prirent trois granules d'*Opium* 15CH et trois granules de *Raphanus* 5CH aux mêmes heures.

Le critère d'évaluation était la durée (en heures) entre la fermeture de la paroi abdominale et les premières selles. Le tableau V détaille les résultats de cet essai en fonction de chaque groupe.

Groupes	Durée moyenne entre la fermeture de la paroi abdominale et les premières selles
Groupe non traité	95,4 heures
Groupe placebo + placebo	94,4 heures
Groupe <i>Opium</i> + placebo	96,2 heures
Groupe <i>Opium</i> + <i>Raphanus</i>	98,8 heures

Tableau V : Résultats de l'essai [75]

Ici, nous pouvons remarquer que ni les remèdes homéopathiques, ni le placebo n'ont été efficaces, et aucune supériorité d'un traitement par rapport à l'autre ne peut être mise en évidence.

Il convient de bien noter, d'une part, que ce résultat négatif ne peut pas être extrapolé à l'ensemble de l'homéopathie. D'autre part, il n'y a pas non plus d'efficacité du placebo. Nous pouvons donc penser qu'il existe une variabilité du délai de reprise du transit intestinal indépendant de toute part psychologique. Par ailleurs, certains homéopathes, compte tenu de ce résultat, ont mis en doute la pertinence du choix des médicaments testés et leur hauteur de dilution : « *Opium* 15CH est une dilution beaucoup trop importante, cela aurait vraisemblablement mieux marché avec une dilution plus basse [...]. Pourquoi avoir choisi *Raphanus*, avec un autre remède les résultats auraient été meilleurs ! » [75, 79, 80, 81, 82].

II.5.2.1.4/ Homéopathie et douleur liée à la montée laiteuse

Une équipe française a testé, en 2001, l'efficacité de l'association *Apis mellifica* 9CH et *Bryonia* 9CH pour traiter la douleur de la montée laiteuse non souhaitée dans le post-partum immédiat.

Cette étude, en double aveugle *versus* placebo, a été menée avec soixante et onze femmes à l'hôpital de Toulouse. Après tirage au sort, trente-cinq patientes ont été incluses dans le bras homéopathie et trente-six dans le bras placebo. Vingt-quatre heures après son accouchement, chaque patiente devait prendre cinq granules matin et soir des deux souches homéopathiques ou de placebo. Par ailleurs, toutes les patientes étaient traitées par un anti-inflammatoire, le naproxène (Apranax®) et étaient sous restriction hydrique.

Le critère principal était la douleur mammaire évaluée deux fois par jour pendant quatre jours (J0 à J4) par les patientes sur une échelle visuelle analogique (zéro représentant une absence de douleur et dix, la douleur maximale). Les critères secondaires concernaient la fièvre, l'hypervascularisation, la rougeur locale, la tension mammaire, l'écoulement spontané de lait et l'évolution du tour de poitrine. Tous ces critères étaient évalués par les médecins deux fois par jour pendant quatre jours. La tension mammaire et l'écoulement spontané de lait étaient classés en trois niveaux : nul, modéré et important.

En ce qui concerne les résultats du critère principal, la douleur était la même dans les deux groupes à J0. En revanche, dès J2, la douleur est améliorée significativement dans le groupe des femmes traitées par homéopathie. A J4, lorsque nous les regroupons par paliers douloureux (figure 13), nous pouvons constater que les femmes appartenant au groupe homéopathie ont moins souffert, quel que soit le palier considéré. Par contre, chez les femmes ayant reçu un placebo, nous pouvons observer une courbe en cloche avec un sommet qui se situe dans le palier des douleurs fortes.

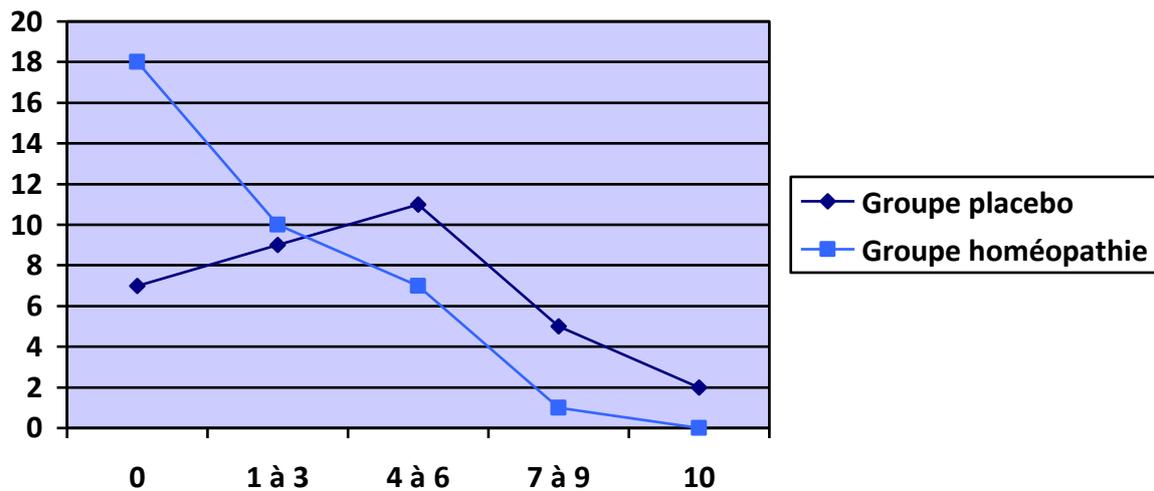


Figure 13 : Profil de la douleur mammaire à J4 [83]

Par ailleurs, si nous analysons les critères secondaires, il convient de classer les symptômes en deux catégories. La première regroupe la fièvre, l'hypervascularisation, la rougeur locale et l'évolution du tour de poitrine. Dans cette catégorie, aucune différence significative entre les deux groupes n'a pu être mise en évidence. La seconde concerne la tension mammaire et l'écoulement spontané de lait. Pour ces deux critères, nous avons pu observer une différence à J4. Tout d'abord, pour la tension mammaire, la figure 14 montre bien une supériorité du traitement homéopathique par rapport au placebo.

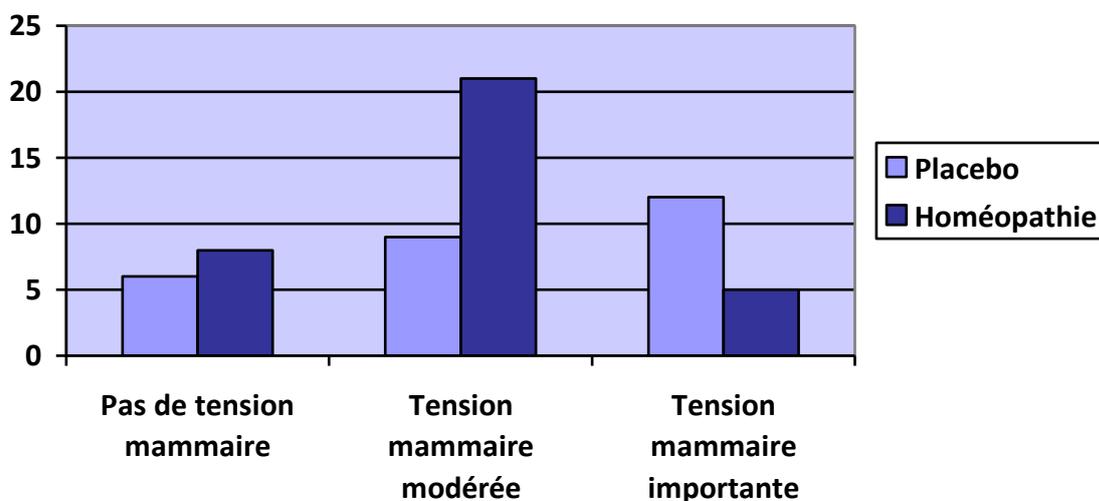


Figure 14 : Comparaison de la tension mammaire à J4 dans les deux populations [83]

La figure 15 montre également un bénéfice de l'homéopathie par rapport au placebo pour diminuer l'écoulement spontané de lait.

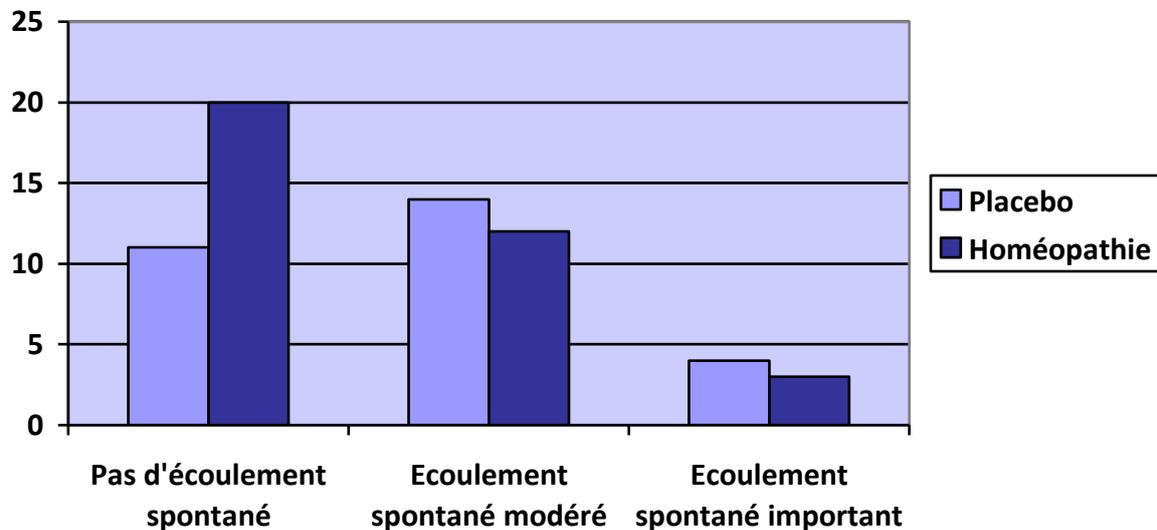


Figure 15 : Comparaison de l'écoulement spontané de lait à J4 dans les deux populations [83]

Cette étude montre le bénéfice de l'utilisation de l'association *Apis mellifica* 9CH et *Bryonia* 9CH pour diminuer la douleur de la montée laiteuse dès le deuxième jour de traitement, la tension mammaire et l'écoulement spontané de lait au quatrième jour de prise [74, 83].

II.5.2.2- Les méta-analyses

Une méta-analyse rassemble fait la synthèse de plusieurs études. Ce procédé mathématique permet d'accentuer les différences entre deux techniques, en augmentant la base de comparaison. Dans notre cas, le but est d'obtenir des résultats statistiquement significatifs pour répondre à la question suivante : « Les résultats obtenus avec les médicaments homéopathiques sont-ils équivalents à ceux des placebos auxquels ils ont été comparés ? ». Pour illustrer ce propos et mieux comprendre le principe de la méta-analyse, nous pouvons prendre l'exemple des lancers de dés. Si on lance une fois deux dés et qu'on obtient un double de six, nous ne pouvons rien en conclure. En revanche, si on lance dix fois les dés et qu'à chaque fois on fait un double de six, on peut conclure que les dés sont pipés.

Une première méta-analyse a été réalisée en 1991 par une équipe néerlandaise. Elle concerne cent-sept essais. Les résultats montrent que quatre-vingt-un essais sont favorables à l'homéopathie, mais qu'une large majorité présente des biais méthodologiques. Ainsi, a-t-il été conclu à une tendance à l'efficacité du traitement homéopathique, en notant bien qu'aucune étude n'était réellement convaincante.

En 1997, une seconde méta-analyse a été publiée dans *Lancet*, par Klaus Linde et son équipe. Elle est le fruit d'un travail sur cent-quatre-vingt-cinq essais. Aucune des études analysées ne permet d'affirmer qu'un traitement homéopathique soit efficace. D'autre part, il est important de souligner le fait que les essais réalisés sur un grand nombre de patients étaient « négatifs », tandis que ceux incluant peu de malades s'avéraient « positifs ».

Enfin, une troisième méta-analyse a été réalisée en 2000 par une équipe française à Lyon. Cette fois-ci, elle concerne cent-quatre-vingt essais. Dans le peu d'essais jugés de « bonne qualité », il n'a pas été possible d'établir de différence significative entre le traitement homéopathique et le placebo. Les auteurs en ont donc conclu que l'évidence d'une supériorité de l'homéopathie sur un placebo est d'autant plus fragile que la méthodologie est bonne.

En conclusion, nous pouvons nous interroger sur la méthodologie de ces méta-analyses. En effet, est-il possible de mélanger des études portant sur un simple médicament, d'autres qui résultent de l'effet attendu d'un médicament hautement dilué, ou d'essais issus du laboratoire d'un industriel de l'homéopathie ? C'est pourquoi, il faudrait réaliser des séries d'essais concernant le même type de traitement à la même hauteur de dilution [4, 74].

II.5.2.3- Biais des études

A la lecture des différents essais cliniques décrits précédemment, nous pouvons constater qu'il est difficile de prouver l'efficacité ou son absence pour un traitement homéopathique. D'une part, ces études peuvent montrer l'intérêt d'un remède homéopathique dans une indication particulière, mais ne peuvent jamais apporter la preuve de l'efficacité de la thérapeutique homéopathique en général. En effet, nous

ne pouvons pas imaginer une étude qui prouverait l'efficacité de l'allopathie en général, tout dépend du médicament considéré ! D'autre part, nous pouvons relever de nombreux biais qui faussent l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, pour évaluer l'efficacité d'un traitement, il est nécessaire de prendre en compte l'effet pharmacologique propre du remède, l'évolution spontanée de la maladie et l'effet placebo.

Enfin, le traitement homéopathique nécessite une prise en charge globale du patient et une individualisation de la prescription, ainsi qu'une évaluation au long court de la thérapeutique. En général, ces critères ne sont pas du tout pris en compte dans les études, dont les protocoles sont établis sur la base de ceux pratiqués en allopathie.

Pour conclure, nous pouvons proposer quelques pistes intéressantes pour la réalisation d'essais rigoureux :

- donner une définition claire du but de l'étude (démontrer l'efficacité propre du médicament homéopathique, montrer l'égalité d'efficacité d'un remède homéopathique et d'un médicament allopathique dans une pathologie donnée...) et des critères d'inclusion et d'exclusion des malades ;
- avoir des malades comparables, traités dans les mêmes conditions dans le respect de l'anonymat (double aveugle, tirage au sort) ;
- avoir des expérimentateurs fiables et faire contrôler les études par un comité scientifique et d'éthique ;
- publier les résultats quels qu'ils soient ;
- ne pas extrapoler le résultat d'une étude à l'ensemble de la thérapeutique ;
- faire vérifier les résultats par une autre équipe, pour contrôler qu'ils ne sont pas dus au hasard ;

- tenir compte de deux caractéristiques fondamentales de l'homéopathie, à savoir l'importance de la relation médecin-malade et la personnalisation du traitement en fonction de la pathogénésie des remèdes [6, 49, 66, 67].

II.5.3) Etude du mécanisme d'action pharmacologique de l'homéopathie

II.5.3.1- En faisant appel à la biologie fondamentale

Quelques études ont été réalisées à ce sujet par différentes équipes.

Par exemple, chez le rat, l'aspirine très hautement diluée (10^{-30} g/L) peut modifier, voire neutraliser l'activité de l'aspirine administrée à des doses pharmacologiques (100mg/kg), sur l'agrégation plaquettaire.

Une seconde étude, menée *in vitro*, montre que l'histamine en solution hautement diluée (de 10^{-30} à 10^{-38} M) exerce un effet sur l'activité des polynucléaires basophiles, cette activité étant inhibée par les anti-histaminiques H2.

Enfin, nous pouvons citer la fameuse polémique qui fit suite à l'article rédigé par Jacques Benveniste dans la revue Nature en 1988 sur la « mémoire de l'eau ». Grâce à ses travaux, ce scientifique de l'Inserm a voulu montrer que l'eau pouvait garder la mémoire des molécules avec lesquelles elle avait été en contact. Pour cela, il a étudié l'influence de dilutions infinitésimales d'immunoglobulines caprines (de 10^{-2} à 10^{-120} M) sur la dégranulation des polynucléaires basophiles. Cet essai est une illustration du caractère très aléatoire de la reproductibilité des expériences réalisées avec les hautes dilutions [74, 83, 84].

II.5.3.2- Par démonstration physique

Des équipes ont cherché à montrer que les principes actifs des remèdes homéopathiques hautement dilués pouvaient avoir un impact particulier sur le spectre de résonance magnétique du proton. En 1989, une étude a prouvé une influence de différentes dilutions (4, 7, 9, 15 et 30CH) des souches de *Sulfur*, *Histaminum* et *Kalium iodatum* sur le temps de relaxation transversal T2. Cependant, lors d'un autre essai concernant une préparation de *Betula* 30CH, il n'a pas pu être mis en évidence de différence avec le spectre de l'eau.

Plus récemment, une étude R.M.N. a été réalisée pour vérifier si une liaison hydrogène était susceptible de modifier le solvant d'une préparation homéopathique. Cinquante-sept médicaments homéopathiques, dilués de 10^{-12} à 10^{-30} M, ont été testés par rapport à quarante-six témoins différents. Sur cent-trois spectres, des signaux électroniques ont été perçus en trente-cinq positions qui n'existent pas sur le spectre de l'eau. Quinze d'entre eux correspondaient à un artéfact instrumental ou à un contaminant organique. Qu'en est-il des vingt autres signaux ? Cette question n'étant pas élucidée, les résultats obtenus ne permettent pas de conclure et de valider l'hypothèse proposée [74].

II.5.3.3- Conclusion

Actuellement, les recherches biologiques et physiques ne nous permettent pas de comprendre réellement le mode d'action des remèdes homéopathiques. De plus, les moyens financiers sont beaucoup trop faibles pour la recherche clinique en homéopathie. C'est pourquoi, nous pouvons nous baser uniquement sur les expérimentations cliniques pour juger de l'effet bénéfique ou non de cette thérapeutique. Cependant, il est important de rappeler qu'il n'est pas nécessaire de connaître le mécanisme d'action d'un médicament pour affirmer son efficacité [74].

II.6 / L'homéopathie, un placebo ?

II.6.1) Oui

Dans un premier temps, nous allons voir quels sont les arguments permettant de conclure que l'efficacité de l'homéopathie peut s'expliquer en partie par un effet placebo.

Tout d'abord, il convient de rappeler que l'effet placebo perçu regroupe notamment l'effet placebo vrai, l'évolution naturelle de la maladie qui inclut bien évidemment un taux de guérison spontanée, l'appréciation du médecin et du patient, toutes les interventions thérapeutiques parallèles (comme par exemple le changement de mode de vie ou les mesures hygiéno-diététiques), etc... Pour illustrer ce propos, voici deux exemples qui montrent l'importance de l'évolution naturelle

des maladies et que nous ne pouvons pas généraliser le bénéfice d'une thérapeutique lorsqu'un traitement s'avère efficace chez une personne :

« M. X., individu hyperactif, présente depuis deux jours un syndrome d'irritation rhino-pharyngée qu'il attribue à un coup de froid. Peu habitué à consulter les médecins, il traite ce trouble passager par le mépris et en guérit effectivement au bout de cinq jours. M. Y., jeune cadre dynamique, atteint d'un syndrome assez similaire, lui aussi peu enclin à la consultation médicale, attend que ce désagrément passe tout seul, ce qui ne manque pas d'arriver au bout de huit jours. L'évolution naturelle du trouble de M. X. dure donc trois jours de moins que celle, tout aussi naturelle, de M. Y.. Si M. X. avait reçu un traitement (vitamine C, aspirine, essences de plantes, décoction de thym ou remèdes homéopathiques), on n'aurait sans doute pas manqué d'attribuer le raccourcissement naturel de la durée du trouble aux heureux effets du traitement prescrit. »

« Mmes Z. et W. sont toutes deux retraitées et fréquentent le même club de scrabble. Rhumatisantes depuis de nombreuses années, elles ont curieusement toutes deux une sainte horreur des médecins et des médicaments. Elles se contentent de prendre quelques comprimés d'aspirine lorsqu'au cours d'une poussée rhumatismale la douleur devient par trop pénible. Un jour, le hasard veut qu'elles subissent en même temps les affres d'une nouvelle poussée. Pour cette raison, Mme Z. ne peut fréquenter le club pendant quinze jours et Mme W. est absente durant un mois. Lorsqu'elles se retrouvent au club et discutent longuement de leurs problèmes de santé, elles constatent qu'elles ont toutes deux consommé, pour toute la durée de leur trouble, à peu près le même nombre de comprimés d'aspirine. Cela signifie donc que la crise de rhumatisme de Mme Z. a duré deux fois moins longtemps que celle de Mme W. mais a été deux fois plus douloureuse. »

Ainsi, si l'on prend en compte la durée de la douleur ou son intensité, en supposant que Mme Z. et Mme W., en plus de l'aspirine, aient reçu le même médicament de fond, celui-ci a pu avoir des effets différents : plus efficace sur la douleur et moins sur la durée et vice et versa.

Or, comme dans l'exemple des syndromes grippaux de M. X. et M. Y., la différence d'évolution de la crise douloureuse chez Mme Z. et chez Mme W., ne tient qu'à la variabilité biologique naturelle des individus et des affections. En effet, deux personnes, atteintes de la même affection, ne présentent jamais strictement les mêmes symptômes. D'autre part, une maladie n'évolue pas toujours de la même manière. Ainsi, lorsqu'un malade prend un médicament pour une affection habituellement sans grand caractère de gravité, il n'est pas évident que l'amélioration de son état soit due au médicament absorbé. En effet, bon nombre des pathologies courantes et bénignes s'améliorent et guérissent spontanément en des délais variables selon l'individu concerné.

En ce qui concerne l'homéopathie, la prescription en elle-même est susceptible d'augmenter la probabilité de survenue et l'intensité de l'effet placebo. En effet, le patient est écouté par le médecin homéopathe qui conduit un interrogatoire minutieux et approfondi permettant de s'intéresser à l'individu dans son ensemble. Ainsi, la relation médecin-patient est-elle très fortement développée dans la médecine homéopathique, et comme nous l'avons vu précédemment, c'est un des facteurs majeurs influençant la réponse placebo.

D'autre part, comme pour la placebothérapie, l'homéopathie est efficace chez certaines personnes « sensibles » à cette thérapeutique.

Ensuite, les éléments vus précédemment mettent en évidence que les résultats des études cliniques prouvant une supériorité de l'homéopathie par rapport au placebo sont peu convaincants du fait de leur méthodologie discutable. La plupart des essais montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le placebo et l'homéopathie, notamment en ce qui concerne l'asthme, les migraines, les douleurs musculaires, les hématomes et l'allergie.

Cependant, en pratique officinale, nous pouvons constater une réelle efficacité de l'homéopathie. Nous pouvons citer, par exemple, la prévention des hématomes avec *Arnica montana*, le traitement de l'écoulement nasal clair par Coryzalia®... C'est

pourquoi, nous pouvons dire qu'une grande majorité des effets thérapeutiques de l'homéopathie passent par un effet de type placebo [5, 46, 49, 66, 67].

II.6.2) Non

Il ne s'agit pas de faire un raccourci en concluant trop rapidement que l'homéopathie n'agit uniquement que comme un placebo.

Il convient de chercher à découvrir un mécanisme d'action propre à cette thérapeutique. Comme nous l'avons montré, nos connaissances à ce sujet sont pour l'instant insuffisantes. Le problème majeur réside dans le coût non négligeable de la mise en évidence de l'activité pharmacodynamique de l'homéopathie, d'où la réticence des laboratoires homéopathiques et des médecins à se lancer dans de telles études.

Il faudrait donc pouvoir prendre en compte la rigueur méthodologique de la pharmacologie clinique actuelle, mais aussi les caractéristiques traditionnelles spécifiques de la démarche homéopathique. En effet, l'action des dilutions infinitésimales chez l'homme sain en fonction de sa sensibilité propre est la base de la Matière Médicale. C'est donc cela qu'il convient de vérifier [49, 75].

III.6.3) Conclusion

L'homéopathie apparaît donc comme une thérapeutique complexe n'ayant pas fait la preuve d'être autre chose qu'une optimisation de l'effet placebo résultant d'une relation médecin-malade privilégiée et d'une prescription personnalisée. Il n'est néanmoins pas exclu que dans certains cas le remède homéopathique puisse avoir un effet pharmacologique spécifique, comme le montrent les études biologiques et physiques que nous avons relatées [67, 75].

En résumé...

Au XIX^{ème} siècle, Samuel Hahnemann fonda une nouvelle thérapeutique : l'homéopathie. Celle-ci repose sur trois principes fondamentaux : la similitude, l'infinitésimalité et l'individualisation. Le médecin homéopathe choisit une souche adaptée à son patient après un interrogatoire minutieux. Ces souches sont des matières premières naturelles végétales, animales ou minérales. Les différentes formes galéniques (granules, globules, gouttes...) sont généralement obtenues à partir de teintures-mères de ces matières premières qui sont ensuite atténuées et dynamisées.

Les médicaments homéopathiques font l'objet d'une réglementation particulière leur permettant d'avoir un dossier d'A.M.M. « allégé », les dispensant de certains essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ou de bénéficier d'un simple enregistrement. Dans ce cas, la spécialité ne doit pas revendiquer d'indications thérapeutiques.

Deux types d'études expérimentales sont réalisés en homéopathie. Le premier concerne des expérimentations chez l'homme sain pour démontrer les pathogénésies des remèdes se trouvant dans la Matière Médicale. Cette vérification est très délicate car elle doit tenir compte du type « sensible », de la constitution et du tempérament du patient. Le résultat de ces réexpérimentations pathogénétiques a déclenché chez certains homéopathes une remise en cause du principe de similitude. Ils préfèrent plutôt se baser sur l'expérience clinique de générations passées de praticiens. Le second se fait chez les sujets malades dans le but de démontrer l'efficacité de la thérapeutique homéopathique. Les essais cliniques réalisés jusqu'à présent pour montrer une supériorité de l'homéopathie par rapport au placebo font malheureusement l'objet de nombreux biais méthodologiques. En effet, il est difficile de concilier la rigueur des essais cliniques actuels avec les deux caractéristiques fondamentales de l'homéopathie que sont la forte relation médecin-patient et l'individualisation du traitement.

Actuellement, les recherches biologiques et physiques n'ont pas réussi à élucider le mode d'action de l'homéopathie. Cependant, nous ne pouvons pas réduire l'efficacité de cette thérapeutique à un seul effet placebo. En effet, celui-ci fait certainement partie intégrante de son mécanisme d'action mais il n'explique pas tout !

CONCLUSION

L'homéopathie occupe une place de choix au sein des « médecines douces ». De plus en plus de patients souhaitent découvrir ou approfondir cette manière particulière de se soigner. En effet, la thérapeutique homéopathique repose sur une prise en charge individuelle du patient en lui proposant des remèdes spécifiques, adaptés à sa constitution, son type sensible, sa personnalité... Le patient entre donc dans une relation de confiance avec son médecin ou son pharmacien, ce qui favorise la bonne réussite de son traitement. Malgré les nombreuses études biologiques et physiques menées, les mécanismes d'action pharmacologiques des médicaments homéopathiques, notamment en ce qui concerne les hautes dilutions, demeurent inexpliqués. Cependant, nous ne pouvons pas conclure à une inefficacité de cette thérapeutique uniquement par méconnaissance de son mécanisme d'action. En effet, en allopathie, l'aspirine a soigné pendant des années de nombreuses personnes malades sans que l'on sache pourquoi.

D'autre part, l'effet placebo est induit par de nombreux facteurs : le patient et ses attentes d'un traitement efficace, le médecin, la relation de confiance établie entre les différents professionnels de santé et le patient, la nature de la maladie... Tous ces paramètres sont très fortement présents lors de la prescription homéopathique, ce qui nous permet de dire que la réussite d'un traitement homéopathique est certainement due, en partie, à un effet placebo. Toutefois, il faut bien rappeler que les bénéfices de cet effet ne sont pas subjectifs et qu'il y a une réelle activité neurobiologique par l'intermédiaire de neuromédiateurs (dopamine, opiacés endogènes...).

Ainsi, même si l'homéopathie ne nous a pas encore dévoilé tous ses secrets, des progrès dans les techniques d'exploration, de neurobiologie et de psychologie, pourront vraisemblablement nous permettre de mieux comprendre son action pharmacologique et quelle est véritablement la part de l'effet placebo dans son mécanisme d'action.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Notice du Lobepac Fort Bleu Elixir Psycho-Actif

Lobepac Fort Bleu Elixir Psycho-Actif (Placebo)

Composition pour un flacon de 10 ml

Lobepac Fort Bleu : solution hydro-alcoolique à 25%, glycérol (5%), E 131

Classe pharmaco-thérapeutique

Placebothérapie optimisée à visée sédatif, myorelaxante, anxiolytique et hypnotique.

Propriétés

Aux doses utilisées (10 gouttes par jour maximum) Lobepac Fort Bleu ne possède aucune action pharmacologique mesurable. Ses propriétés sont essentiellement d'ordre psycho-actif: Lobepac Fort Bleu a un effet sédatif, myorelaxant, anxiolytique et hypnotique. D'une manière générale, Lobepac Fort Bleu aurait pour propriété essentielle d'augmenter l'effet placebo, déjà important, induit par tout traitement, à visée psychotrope, habituellement utilisé.

Posologie et mode d'emploi

Afin que Lobepac Fort Bleu vous procure le maximum de soulagement, voire entraîne une disparition complète de vos troubles, il est nécessaire de respecter les consignes suivantes

1. Lobepac Fort Bleu doit être pris, à la dose maximale de dix gouttes, le soir au coucher, pur ou dilué dans un peu d'eau sucrée, ou non. Le laisser quelque temps en bouche (une dizaine de secondes) avant de l'avaler peut éventuellement augmenter ses effets.

2. Pour augmenter les effets de l'élixir, il est souhaitable, lors de son absorption, de se concentrer sur les bienfaits attendus.

L'effet de Lobepac Fort Bleu est très rapide à apparaître: dans la grande majorité des cas le soulagement des troubles survient sous deux jours, rarement plus. La poursuite du traitement pendant un mois après l'amélioration initiale est conseillée.

Contre-indications et précautions d'emploi

D'une façon générale, Lobepac Fort Bleu est contre-indiqué: chez l'enfant de moins de sept ans, chez l'alcoolique en voie de sevrage, traité ou non, par des médicaments à effet antabuse et chez les personnes présentant des antécédents d'allergie alimentaire au colorant E 131.

Néanmoins, les très rares personnes, particulièrement sensibles à l'alcool devront réduire les doses (une à trois gouttes par jour).

Grossesse et allaitement

Aux doses conseillées, en cas de grossesse et d'allaitement, Lobepac Fmi Bleu n'est pas contre-indiqué.

Interactions médicamenteuses ou autres interactions

Même si aucune étude n'a montré un risque de potentialisation par Lobepac Fmi Bleu des effets sédatifs de traitements psychotropes associés (benzodiazépines, antidépresseurs, hypnotiques), la prudence impose certaines précautions d'emploi chez les conducteurs de véhicules automobiles ou de machines de chantier.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Lobepac Fort Bleu n'ayant aucun effet pharmacodynamique à la posologie conseillée, il est impossible de lui attribuer un quelconque profil pharmacocinétique.

Effets indésirables

Comme tout produit actif Lobepac Fort Bleu peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants : fatigue, sédation, voire somnolence. Dans ce cas, il est impératif de suspendre le traitement. Cependant, en l'état actuel des connaissances, aucun effet indésirable, autre que nocebo, n'a pu être imputé à Lobepac Fort Bleu.

Lobepac Fort Bleu (ACL 7802151) est commercialisé par la Sarl SECEPA,
Résidence La Fontaine, 3, allée Marcel Pagnol 69140 Rillieux-la-Pape. Tél: 04 78 88 41
90
SIRET: 442 664 15700017

ANNEXE 2 : Serment d'Hippocrate

Serment d'Hippocrate

Traduit par Émile Littré - 1819-1861.

" Je jure par Apollon, médecin, par Esculape, par Hygée et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et mes capacités, le serment et l'engagement suivants : je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part des préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté. Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille, je la laisserai aux gens qui s'en occupent . Dans quelques maisons que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrompueur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves. Quoique je voie ou entende dans la société pendant l'exercice ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, horré à jamais des hommes. Si je le viole et que je me parjure, puis-je avoir un sort contraire."

ANNEXE 3 : Déclaration d'Helsinki

DECLARATION D'HELSINKI

Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les

29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Octobre 1975

35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Octobre 1983

41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996

52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000

53e Assemblée générale de l'AMM, Washington, Etats Unis, 2002 (ajout d'une note de clarification pour le paragraphe 29)

55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon 2004 (ajout d'une note de clarification concernant le paragraphe 30)

59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, Corée, Octobre 2008

A. INTRODUCTION

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Cette Déclaration s'adresse principalement aux médecins. L'AMM invite cependant les autres participants à la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

3. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.

4. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Ethique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne».
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en définitive, doit comprendre des études impliquant des êtres humains. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux populations qui y sont sous représentées.
6. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts.
7. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions courantes doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
8. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.
9. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits. Certaines populations faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. Celles-ci incluent les personnes qui, d'elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement et celles qui peuvent être vulnérables à la coercition ou à des influences indues.
10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins devraient tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

B. PRINCIPES APPLICABLES A TOUS LES TYPES DE RECHERCHE MEDICALE

11. Il est du devoir des médecins participant à la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'auto-détermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche.

12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

13. Une prudence particulière s'impose dans la conduite de recherches susceptibles de nuire à l'environnement.

14. La conception et la conduite de toutes les études impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites dans un protocole de recherche. Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, d'autres conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à l'étude. Le protocole devrait mentionner les dispositions prévues après l'étude afin d'offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfiques appropriés.

15. Le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence. Ce comité doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche. Le comité doit avoir un droit de suivi sur les études en cours. Le

chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout évènement indésirable grave.

Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité.

16. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes scientifiquement qualifiées et expérimentées. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

17. La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté.

18. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les communautés impliquées dans la recherche, par rapport aux bénéfices prévisibles pour elles et les autres personnes ou communautés affectées par la pathologie étudiée.

19. Tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recruté la première personne impliquée dans la recherche.

20. Les médecins ne sont pas autorisés à participer à une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques inhérents ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante. Les médecins doivent cesser immédiatement une étude dès que les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des résultats positifs et bénéfiques ont été démontrés.

21. Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients inhérents pour les personnes impliquées dans la recherche.

22. La participation de personnes capables à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné librement son consentement

23. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche, et pour minimiser l'impact de l'étude sur leur intégrité physique, mentale et sociale.

24. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables, toute personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être correctement informé des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de l'étude, des désagréments qu'elle peut engendrer et de tout autre aspect pertinent de l'étude. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informé de son droit de refuser de participer à l'étude ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

25. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, les médecins doivent normalement solliciter le consentement pour le prélèvement, l'analyse, le stockage et/ou la réutilisation. Il peut se présenter des situations où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement ou que cela mettrait en péril

la validité de la recherche. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation d'un comité d'éthique de la recherche.

26. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin devrait être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé devrait être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

27. Lorsque la recherche implique des personnes incapables, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de leur représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une étude qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si cette étude vise à améliorer la santé de la population qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

28. Lorsqu'une personne considérée comme incapable est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

29. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire de la population sur laquelle porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin devrait solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, l'étude peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et l'étude doit être approuvée par un comité d'éthique de la recherche. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche devrait, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

30. Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication devrait mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

C. PRINCIPES ADDITIONNELS POUR LA RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE A DES SOINS MEDICAUX

31. Le médecin peut associer la recherche médicale à des soins médicaux uniquement dans la mesure où la recherche se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si le médecin a de bonnes raisons de penser que la participation à l'étude ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

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

- L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou
- l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

33. A la fin de l'étude, les patients impliqués ont le droit d'être informés des conclusions de l'étude et de profiter de tout bénéfice en résultant, par exemple, d'un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.

34. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais interférer avec la relation patient-médecin.

35. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Dans toute la mesure du possible, cette intervention devrait faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations devraient être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution au cours du XXème siècle de l'utilisation du terme « placebo » dans la littérature médicale [4].....	9-
Figure 2 : Caducée des médecins.....	19-
Figure 3 : Famille de la POMC [53].....	34-
Figure 4 : Biosynthèse et maturation de la pro-enképhaline [52].....	35-
Figure 5 : Localisation des peptides opioïdes dérivés de la pro-enképhaline [52]...-	37-
Figure 6 : Diagramme des éléments constituant l'effet thérapeutique [37].....	43-
Figure 7 : Facteurs non spécifiques d'une thérapeutique [47].....	50-
Figure 8 : La constitution carbonique [69].....	75-
Figure 9 : La constitution phosphorique [70].....	75-
Figure 10 : La constitution fluorique [71].....	76-
Figure 11 : La constitution sulfurique [72].....	76-
Figure 12 : Atténuation en milieu liquide pour l'obtention des dilutions Hahnemaniennes.....	80-
Figure 13 : Profil de la douleur mammaire à J4 [83].....	90-
Figure 14 : Comparaison de la tension mammaire à J4 dans les deux populations [83].....	90-
Figure 15 : Comparaison de l'écoulement spontané de lait à J4 dans les deux populations [83].....	91-

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : « Le placebo dans le temps » [3].....	-20-
Tableau II : Le rôle du médecin dans l'effet thérapeutique [5].....	-44-
Tableau III : La couleur d'un placebo détermine en partie son effet [4].....	-49-
Tableau IV : Résultats globaux au bout de cinq mois [67].....	-85-
Tableau V : Résultats de l'essai [70].....	-88-

BIBLIOGRAPHIE

1. Bible (traduction de St Jérôme, La Vulgate)
DFT Ed., 2002, 1263 pages.
2. Godefroy F.
Dictionnaire de l'ancienne langue française et de tous ses dialectes du IX^{ème} siècle
au XV^{ème} siècle.
F.Vieweg Ed., 1888, tome 6.
3. Lachaux B., Lemoine P.
Placebo : un médicament qui cherche la vérité.
Medsi/McGraw-Hill Ed., 1988, 147 pages.
4. O.Godefroy I.
L'effet placebo : un voyage à la frontière du corps et de l'esprit
Socrate Ed., 2003, 168 pages.
5. Maire P, et al.
Placebo : Le remède des remèdes.
Jacques André Ed, 2008, 208 pages.
6. Aulas J-J.
Essai de décryptage : Placebo et effet placebo
Ann. Pharm. Fr., 2005, 63, 401-415.
7. Mc Mahon CE.
The placebo effect in renaissance medicine.
J.Am.Soc.Psychosom.Dent.Med, 1975, 22(1), 3-9.
8. Marzano M.
Dictionnaire du corps.
PUF Ed., 2007, 1072 pages.
9. Dorland W.A. N.
The american illustrated medical dictionary.
W.B. Saunders Company Ed., 22^{ème} édition, 1951, 1736 pages.
10. Leslie A.
Ethics and practice of placebotherapy.
A.J.Medecine, 1954, 16, 6, 854-862.
11. Jores A.
Magie und Zauber in der mordernen medizine.
Dtsch.Med. Wschr, 1955, 80, 915-920.

12. Michaut M.
L'évolution des idées sur les placebos.
Thèse Médicale, Paris, 1957.
13. Pluvinage R.
Les placebos.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 22, 1381-1383.
14. Clauser G. et Arnhold W.
Die Anwendung pharmakodynamisch neutraler Substanzen : das Placebo-
Problem.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk., 1960, 13, 305-351.
15. Fabre J.
Utilités et méfaits des placebos dans la recherche et la pratique médicale.
Med. et Hyg., 1962, 538, 159-161.
16. Shapiro AK.
A historic and heuristic definition of the placebo.
Psychiatry, 1964, 27(1), 52-58.
17. Kissel P. et Barrucand D.
Placebos et effets placebo en médecine.
Masson et cie Ed., 1964, 240 pages.
18. Spiro H.M.
Doctors, patients, and placebos...
Yale University Press, 1986, 261 pages.
19. Shapiro A.K., Shapiro E.
The powerful placebo.
The Johns Hopkins University Press, 1997, 280 pages.
20. Lemoine P.
Cours destiné aux étudiants de la faculté de médecine de Rennes, 1998.
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/placebo.htm>
21. Aulas J-J.
L'effet placebo et ses paradoxes.
S.P.S, 2002, 252 pages.
22. Gérard J-P.
Placebo - Une question de principe.
Mémoire DIU en médecine, Antille-Guyane, 2002.

23. Gliedman L.H., Nash E.H., Imber S.D., Stone A.R. et Frank J.D.
Reduction of symptoms by pharmacologically inert substances and by short term
Psychotherapy.
A.M.A. Arch.Neuro.Psychiat., 1958, 79, 3, 345-351.
24. Shapiro A.K.
The placebo effect in the history of medical treatment : implications for
psychiatry.
Amer.J.Psychiat., 1959, 116, 4, 298-304.
25. Wolf S.
The pharmacology of placebos.
Pharmacol.Rev., 1959, 11, 689-704.
26. Loranger A.W., Prout C.T. et White M.A.
The placebo effect in psychiatric drug research.
J.A.M.A., 1961, 2, 920-925.
27. Pichot P.
A propos de l'effet placebo.
Rev.Med.Psychosom, 1961, 3, 37-40.
28. Gotzsche P.C.
Is there logic in the placebo?
Lancet, 1994, 344, 925-926.
29. Lemoine P. et Lachaux B.
Placebo et effet placebo.
Encycl Méd Chir Elsevier, Encyclopédie Pratique de Médecine, 1998, 3 pages.
30. Ernst E., Resch Kl.
Concept of true and perceived placebo effects.
BMJ, 1995, 311, 551-553.
31. Montaigne M.
Essais.
Livre de poche Ed., 1972, tome I.
32. Bailly S.
Rapport des commissaires chargés par le roi de l'examen du magnétisme animal.
Imprimerie royale, 1784, 66 pages.
33. Dictionnaire des sciences médicales
Paris, C.L.F., Panckoucke, 1818, tome 24.

34. Trousseau A., Gouraud H.
Expériences homéopathiques tentées à l'Hôtel-Dieu de Paris.
Journal des Connaissances Médico-chirurgicales, 1834, 7, 241.
35. Bernheim H.
Hypnotisme et suggestion.
Doin, 3^{ème} édition, 1910, 755 pages.
36. Lemoine P.
Effet placebo et médicament placebo.
Rev.Prat., 2004, 54(3), 325-330.
37. Pouchain D.
Médecine générale : Concepts et pratiques.
Masson Ed., 1996, 1026 pages.
38. Code de la Santé publique
Litec Ed., 2009, 2956 pages.
39. Lemoine P.
Le mystère du placebo.
Odile Jacob, 1996, 238 pages.
40. Wickramasekera I.
A conditioned response model of the placebo effect ; prediction from the model.
Placebo : Theory, Research and Mechanisms.
The Guilford Press, 1985, 474 pages.
41. Goebel M.U., Trebst A.E., Steiner J., Xie Y.F., Exton M.S., Frede S., Canbay A.E.,
Michel M.C., Heemann U., Schedlowski M.
Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans.
FASEB J, 2002, 16, 1869-1873.
42. Ader R.
Psychoneuroimmunology : conditioning and stress.
Annual Rev. of Psychology, 1993, 44, 53-85.
43. Exton M.S., von Auer A.K., Buske-Kirschbaum A., Stockhorst U., Gobel U.,
Schedlowski M.
Pavlovian conditioning of immune function : animal investigation and the
challenge of human application.
Behav. Brain Res., 2000, 110, 129-141.

44. Wolf S.
Effect of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects – The pharmacology of placebos.
J. Clin. Invest., 1950, 29, 100-109.
45. Stockhorst U., Mahl N., Krueger M., Huenig A., Scottenfeld-Naor Y., Huebienger A., Berresheim H.W., Steingrueber H.J., Scherbaum W.A.
Classical conditioning and conditionability of insulin and glucose effect in healthy humans.
Physiol. Behav., 2004, 81, 375-388.
46. Haour F.
Mécanismes de l'effet placebo et du conditionnement.
Médecine science, 2005, 21, 315-319.
47. Guy-Coichard C., Boureau F.
Comprendre l'effet placebo pour mieux traiter la douleur.
La revue de Médecine Interne, 2005, 26, 226-232.
48. Janet P.
L'automatisme psychologique.
Alcan Ed., 10^{ème} édition, 1930, 496 pages.
49. Bohn A.
Placebo et effet placebo dans la thérapeutique actuelle : Approches scientifique, clinique et sociologique.
Thèse pharmacie, Nancy, 2007.
50. Vandouris N.J., Peck C.L., Coleman G.
The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response.
Pain, 1990, 43, 121-128.
51. Levine J.D., Gordon N.C., Fields H.L.
The mechanism of placebo analgesia.
Lancet, 1978, 2, 654-657.
52. Epelbaum J.
Neuropeptides et neuromédiateurs.
Inserm Ed., 2^{ème} édition, 1997, 305 pages.
53. Meunier J.M., Shvaloff A.
Abrégés « Neurotransmetteurs ».
Masson Ed., 2^{ème} édition, 1996, 259 pages.

54. Costentin J.
La douleur et ses principaux médiateurs.
Ann. Pharm. Fr., 2000, 58, 77-83.
55. Benedetti F., Mayberg H.S., Wager T.B., Stuhler C.S., Zubieta J.K.
Neurobiological mechanisms of the Placebo Effect.
The Journal of Neuroscience, 2005, 25(4S), 1 0390-1 0402.
56. Petrovic P., Kalso E., Petersson K.M., Ingvar M.
Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network.
Science, 2002, 295, 1737-1740.
57. Zubieta J.K., Bueller J.A., Jackson L.R., Scott D.J., Xu Y., Koeppel R.A., Nichols T.E., Stohler C.S.
Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors.
The Journal of Neuroscience, 2005, 25, 34, 7754-7762.
58. Fisher S.
Placebo response and acquiescence.
Psychopharmacologia, 1963, 4, 298-301.
59. Balint M.
Le médecin, son malade et la maladie.
Petite Bibliothèque Payot Ed., 2^{ème} édition, 1972, 419 pages.
60. Richard C., Lussier M.T.
La communication professionnelle santé.
Ed. ERPI Quebec, 2005, 864 pages.
61. Kennedy W.P.
The Nocebo Reaction.
Medical World, 1961, 203-205.
62. Herzhaft G.
L'effet nocebo.
Encéphale, 1969, 58, 6, 486-503.
63. Demarez J.P., Jaillon P.
Ethique, réglementation et placebo
La Lettre du Pharmacologue, 23, 1, 2009, 13-19.
64. Dimond E.G., Kittle C.F., Crockett J.E.
Comparison of internal mammary ligation and sham operation for angina pectoris.
Amer. J. Cardiol., 1960, 5, 483-486.

65. Moseley J.B., O'malley K., Petersen N.J., Menke T.L., Brody B.A., Kuykendall D.H., Hollingsworth R.C., Ashton C.M., Wray N.P.
A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee.
N. Eng. J. Med., 2002, 347, 2, 81-88.
66. Aulas J.-J.
Les médecines douces "Des illusions qui guérissent"
Ed. Odile Jacob, 1993, 301 pages.
67. Aulas J.-J.
L'homéopathie : Approche historique et critique et évaluation scientifique de ses fondements empiriques et de son efficacité thérapeutique.
Ed. Médicales Roland Bettex, 1985, 403 pages.
68. Verbois S.
L'esprit de l'homéopathie.
Ed. Fernand Lanore, 2001, 328 pages.
69. <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciaarbonique.jpg>
Consultée le 16/03/2010.
70. <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciaconstitutions.htm>
Consultée le 16/03/2010 .
71. <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciafluorique.jpg>
Consultée le 16/03/2010.
72. <http://www.pharmacie-sterling.com/pages/homeopathie/images/type.jpg>
Consultée le 16/03/2010.
73. Santini Cl.
Homéopathie et médicaments homéopathiques : Situation technico-réglementaire en France des médicaments homéopathiques préparés par l'industrie.
Ann. Pharm. Fr., 2005, 63, 212-216.
74. Chast Fr.
Homéopathie et médicaments homéopathiques : L'homéopathie confrontée à la recherche clinique.
Ann.Pharm.Fr., 2005, 63, 217-227.
75. Aulas J.-J.
Etat actuel de l'évaluation clinique
Frison Roche Ed., 1991, 250 pages.

76. Gibson R.G., Gibson Sheila L.M., Mac Neill A.D., Gray G.H., Carson Dick W.,
Watson Buchanan W.
Salicylates and homoeopathy in rheumatoid arthritis : preliminary observations.
Br.J.Clin.Pharma, 1978, 6, 391-395.
77. Gibson R.G., Gibson Sheila L.M., Mac Neill A.D., Carson Dick W., Watson
Buchanan W.
Homoeopathic therapy and rheumatoid arthritis : evaluation by double-blind
clinical therapeutic trial.
Br.J.Clin.Pharma, 1980, 9, 453-459.
78. Bourgeois J.-Cl.
Protection du capital veineux chez les perfusées au long court dans le cancer du
sein. Essai clinique en double aveugle : *Arnica* contre placebo.
Thèse médecine, Bobigny, 1984.
79. Mayaux M.J.
Controlled clinical trial of homeopathy in postoperative ileus.
Lancet, 1988, 1, 528-529.
80. Mayaux M.J.
Essai thérapeutique contrôlé de produits homéopathique en chirurgie digestive.
Les fiches scientifiques Inserm, fiche n°1bis, mars 1988.
81. Grecho P.
Protocole d'un essai de traitement homéopathique en chirurgie digestive
Presse Med., 1987, 16, 5, 192-193.
82. Grecho P.
Evaluation de deux produits homéopathiques sur la reprise du transit après
chirurgie digestive. Un essai contrôlé multicentrique.
Presse Med., 1989, 18, 2, 59-62.
83. Belougne-Malfatti E., Aguejouf O., Doutremepuich F. et C., Belon P.
Combination of two doses of acetyl salicylic acid: experimental study of arterial
Thrombosis.
Thromb Red, 1998, 90, 5, 215-221.
84. Belon P., Cumps J., Ennis M., Mannaioni P.F., Roberfroid M., Sainte-Laudy J.,
Wiegant F.A.
Histamine dilutions modulate basophil activation.
Inflamm Res, 2004, 53, 5, 181-188.

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de
l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma
profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les
règles de l'honneur, de la probité et du
désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas,
je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon
état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes
criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.

LERAY Mathilde

L'HOMEOPATHIE, UNE PLACEBO-THERAPIE ?

RESUME DE LA THESE :

Dans notre société actuelle, la prise de médicaments fait peur, peur des nouvelles molécules pour lesquelles nous avons peu de recul, peur des excipients, peur des adjuvants ou conservateurs pouvant entraîner des effets indésirables à court ou long terme...

Face à ce constat, de plus en plus de patients s'orientent vers les médecines douces, et notamment vers l'homéopathie.

Il est intéressant d'essayer de comprendre le mécanisme d'action de cette thérapeutique qui utilise des doses infinitésimales de principes actifs d'origines animale, végétale ou minérale, pour traiter les individus.

Il apparaît clairement que l'effet placebo y joue un rôle important. En effet, ce phénomène est influencé par de nombreux facteurs comme la croyance du patient dans l'efficacité de son traitement, la confiance dans son médecin et sa force de conviction, la relation de confiance établie entre les différents professionnels de santé et le patient, la nature de la maladie...

Dans les principes de la thérapeutique homéopathique, nous pouvons retrouver la majorité de ces facteurs et notamment grâce à la prise en charge globale du patient et la prescription véritablement individualisée en fonction de ses caractéristiques morphopsychologiques.

MOTS CLES : PLACEBO, HOMEOPATHIE, MECANISME D'ACTION

JURY

PRESIDENT : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Véronique PRIVAT, Docteur en Pharmacie
3 place Ladmirault 44000 Nantes

ADRESSE DE L'AUTEUR : Mathilde Leray, 10 rue des Marguerites 44700 Orvault