

Effet Placebo : Pharmacologie et Imagerie



Christine Brefel-Courbon
Service de Pharmacologie et Service
de Neurologie,
Inserm U 825, CHU Toulouse



Historiquement

- « Placebo », en latin : **je plairai**
 - dans les vêpres de l'office des morts : *Placebo Domino in regione vivorum* « *je plairai au seigneur dans le monde des vivants* »
 - XIVe siècle, chanteurs de psaumes furent nommés chanteurs de placebos
 - comportement de courtisans et de personnes complaisantes en général
- 1785, premier sens médical, Motherby's New Medical Dictionary : « **Une méthode banale ou remède** »
- 1803, New Medical Dictionary: « **épithète qualifiant tout remède utilisé davantage pour plaire au patient que pour lui être réellement bénéfique** »
- Seconde guerre mondiale: médecin Henry K. Beecher, après avoir épuisé stock morphine, injection de solution saline aux blessés de guerre
Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955 ; 159 : 1602-6
- 1978, Levine et al. ouvre une nouvelle ère dans la recherche sur le placebo la neurobiologie

Le Placebo



- Substance ou traitement **dénué d'action pharmacologique** et présenté comme **efficace**
- « Placebo pur » : « médicament pharmacologiquement inerte prescrit dans un contexte thérapeutique » (lactose, sérum physiologique...)
- Par analogie: « placebo impur »
 - Dont l'activité spécifique n'est pas démontrée
 - Par exemple, l'homéopathie
 - Dont l'indication est détournée
 - Par exemple, la vitamine C : efficacité dans le scorbut
 - ... mais sans effet sur la grippe ou la fatigue; dans ces indications : « marche si l'on y croit »



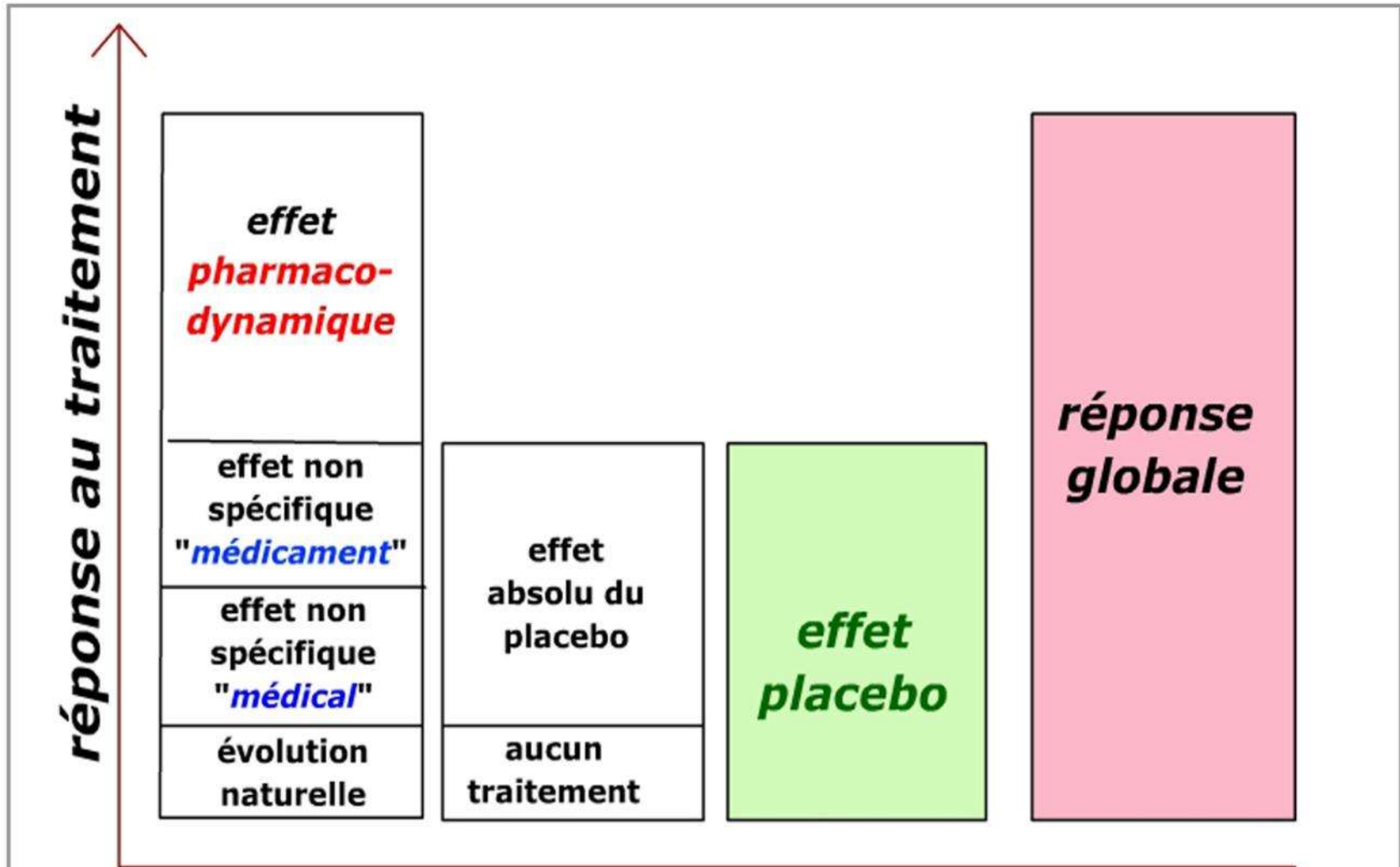
L'effet placebo

- Réponse positive qui suit l'administration d'une substance inerte ou non, une intervention physique ou psychique
- Effet nocebo : « je nuirais » : effets négatifs survenant après l'administration d'une substance inerte ou non, une intervention physique ou psychique
- Influencé par :
 - La maladie (type d'affection, de symptômes, évolution)
 - Le contexte (hôpital, matériel...)
 - Le médecin, la relation médecin/malade
 - Le médicament (forme, couleur, taille, prix...)
 - La nature de l'information (mots, attitude...)

L'effet placebo: deux notions à distinguer

- **Effet placebo spécifique** : attentes du sujet après administration d'une substance ou geste médical :
 - Positif : attente de bénéfice, amélioration clinique
=> effet Placebo
 - Négatif : crainte, peur des événements indésirables
=> effet Nocebo
- **Effet placebo non spécifique** : effet « contextuel »
 - Pas d'administration de produit, pas de geste médical
 - Influence du contexte, du cadre...
 - Suggestion verbale
 - Hospitalisation

L'effet placebo



Caractéristiques de l'effet placebo

L'effet placebo dépend des caractéristiques du placebo (médicament):

- taille : petit ou gros (effet+++)
- gout : amer
- couleur :

Bleu ou rose pale : anxiolytique

Rouge, jaune vif : stimulant

Marron : laxatif

Orange : foie...

- voie d'administration : invasive (effet+++)
- Prix : cher (effet+++)

Caractéristiques de l'effet placebo


L'effet placebo dépend du médecin prescripteur

- Médecin est compétent dans la pathologie donnée : placebo inducteur
 - Médecin optimiste/médecin pessimiste
- Effet placebo versus effet nocebo

Caractéristiques de l'effet placebo

Personnalité placebo répondeur???

- 14% répondeurs constants
 - 31% des non répondeurs constants
 - 55% des répondeurs intermittents
- Réponse au placebo dépend plus de facteurs contextuels que de prédisposition individuelle
(*Lasagna et al, 1980*)



L'effet placebo dans la douleur

Effet placebo et douleurs: données cliniques

- Dans la douleur : effet placebo \approx 30 à 35%

Il varie de 5 à 65% dans les essais cliniques (*Zubieta et al, 2009*)

- **Lié à la voie d'administration**

Dans la migraine : Voie orale: 26 % à 32 % si voie sous-cutanée
(*Diedrich et al. 2007*)

- **Important dans des pathologies graves (traitement palliatif)**

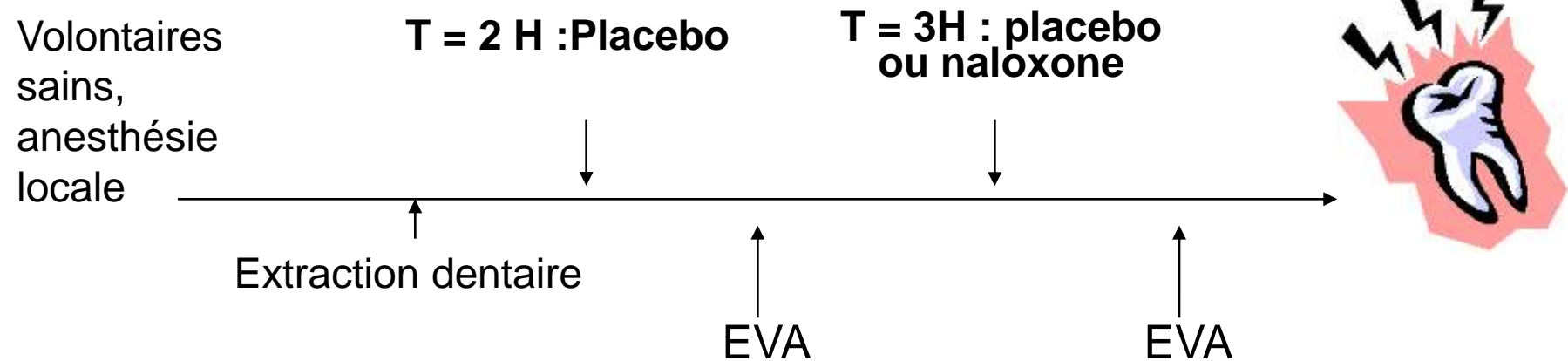
Essai en DA comparatif chez patients cancéreux avec métastases osseuses : effet analgésique placebo chez 50% des sujets qui présentaient une amélioration moy de 40% (*Bourreau et al, 1988*)

- **Existe aussi en chirurgie**

Ex : ligature de l'artère mammaire interne dans le TT de l'angine de poitrine

2 essais comparatifs avec intervention placebo (incision cutanée) :
> 50% de patients améliorés en terme de douleur, périmètre de marche et de façon durable (6 mois) (*Cobb et al, 1959; Dimond et al, 1960*)

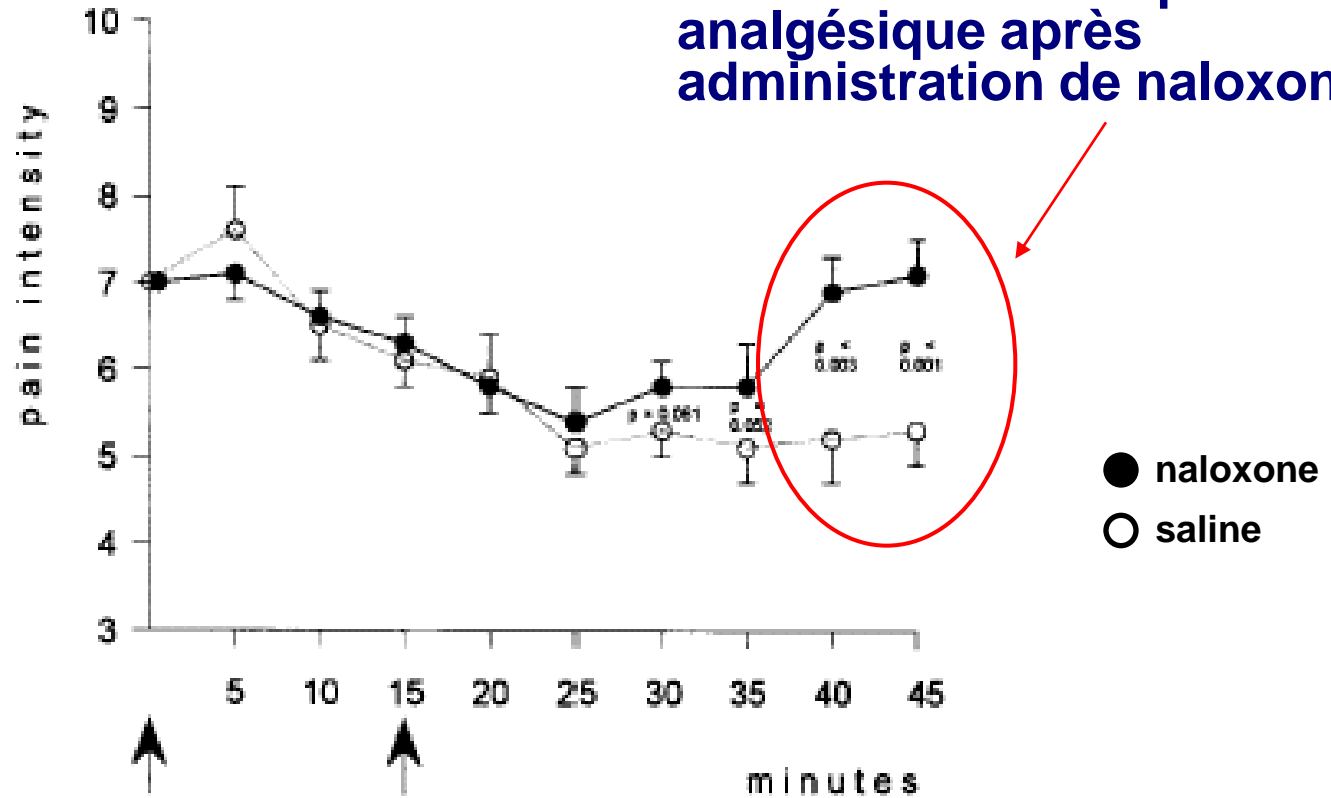
Effet placebo et douleurs: données pharmacologiques



Naloxone : antagoniste des récepteurs opioïdes

- **Après placebo : réduction de la douleur chez 39% des sujets**
- **Après naloxone : hyperalgésie+++**

Diminution de la réponse analgésique après administration de naloxone



La naloxone antagonise l'action du placebo d'antalgique chez les placebo-répondeurs

Libération d'endorphines (opiacés endogènes) après placebo d'antalgique

Effet placebo et douleurs :

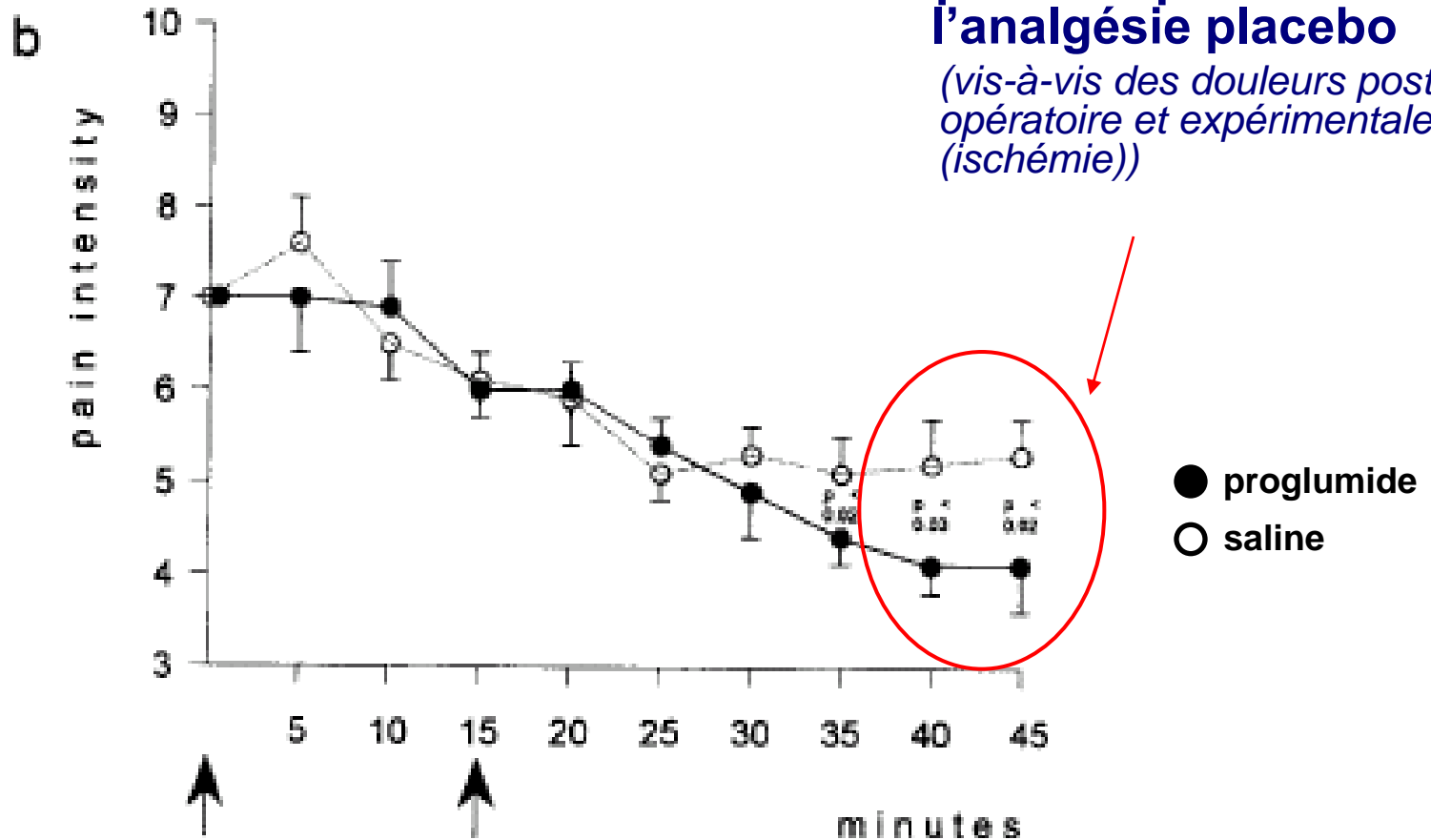
■ Proglumide

- antagoniste des récepteurs de la cholécystokinine (CCK) (propriétés anti-nociceptives)

Benedetti et al. 1995 ; Potentiation of placebo analgesia by proglumide. Lancet

Capable de potentialiser l'analgésie placebo

(vis-à-vis des douleurs post-opératoire et expérimentale (ischémie))



Au total : l'antalgie liée au placebo implique une activation des systèmes anti nociceptifs (opioïdes) et une inhibition des systèmes nociceptifs (CCK)

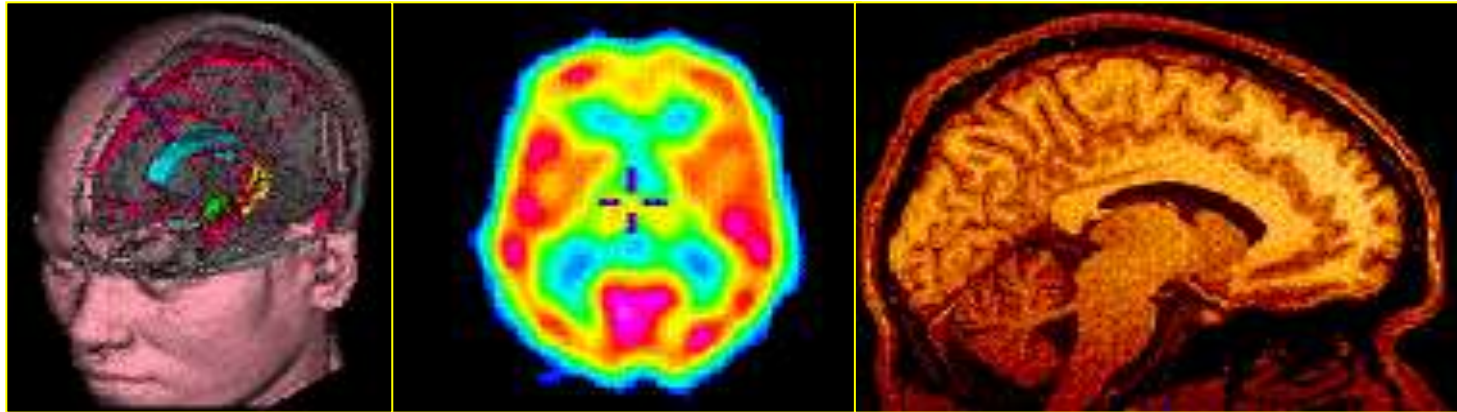
Benedetti F et al. 1996 ; The opposite effects of the opiate antagonist and the cholecystokinine antagonist proglumide of placebo analgesia.

Effet placebo et douleur : des arguments biochimiques

- Des patients qui répondent au placebo administré en intrathécal ont des concentrations plus élevées d'endorphines dans le LCR

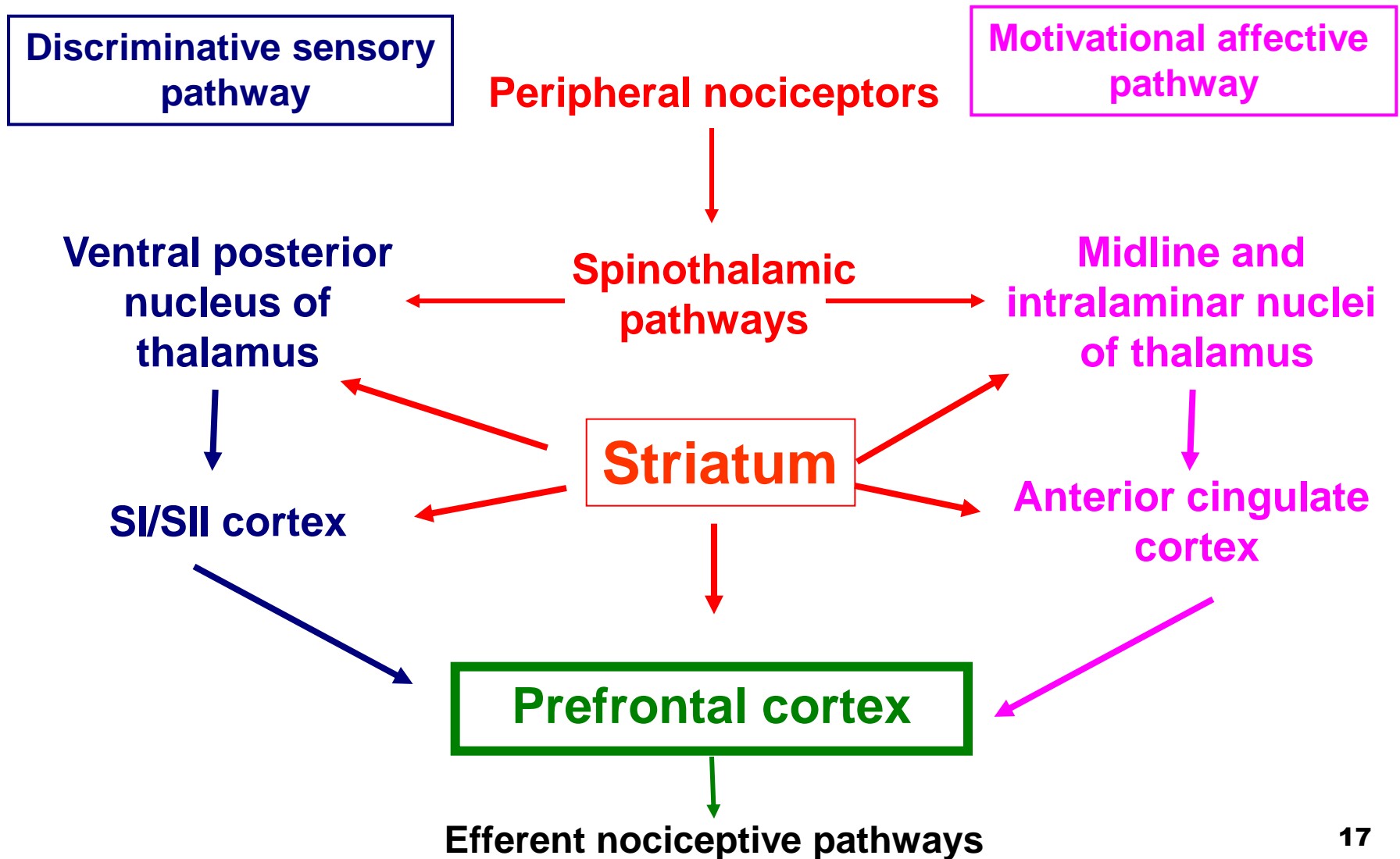
(Lipman et al. 1990)

Placebo et Imagerie cérébrale



Neuroanatomical findings

Afferent and efferent nociceptive pathways



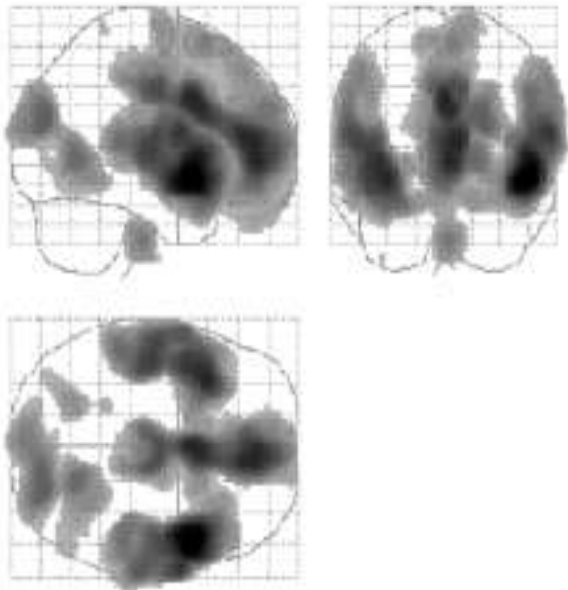
Placebo and Opioid Analgesia— Imaging a Shared Neuronal Network

Predrag Petrovic,¹ Eija Kalso,² Karl Magnus Petersson,¹ Martin Ingvar^{1*}

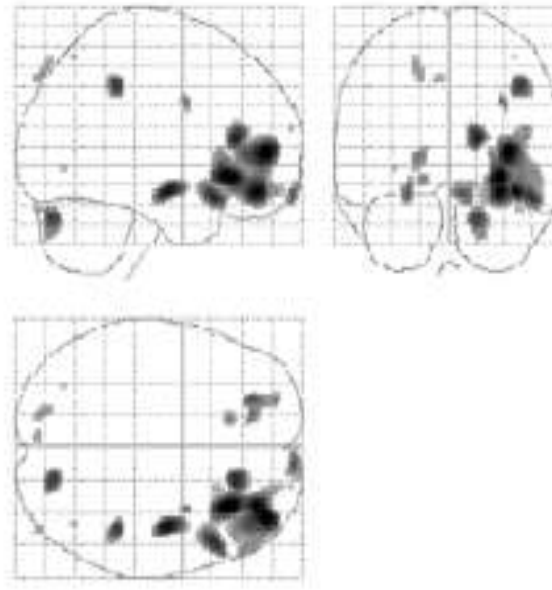
Science, 2002

9 sujets, administration IV placebo et agoniste opioïde (remifentanyl)
TEP scan durant une stimulation douloureuse : Débit Sanguin Cérébral

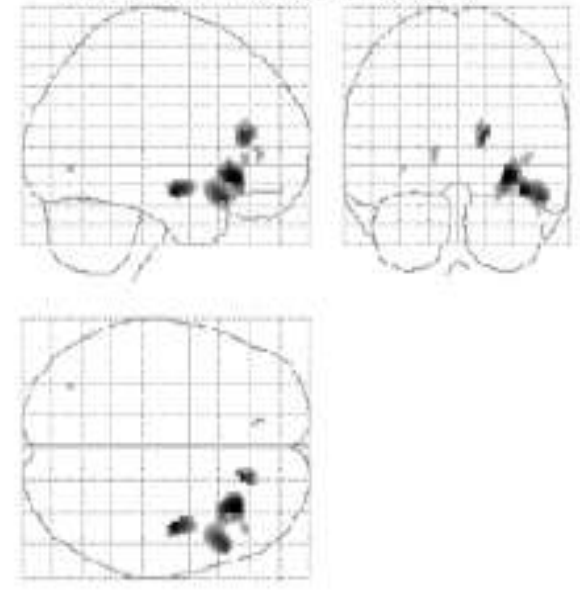
A Opioid network



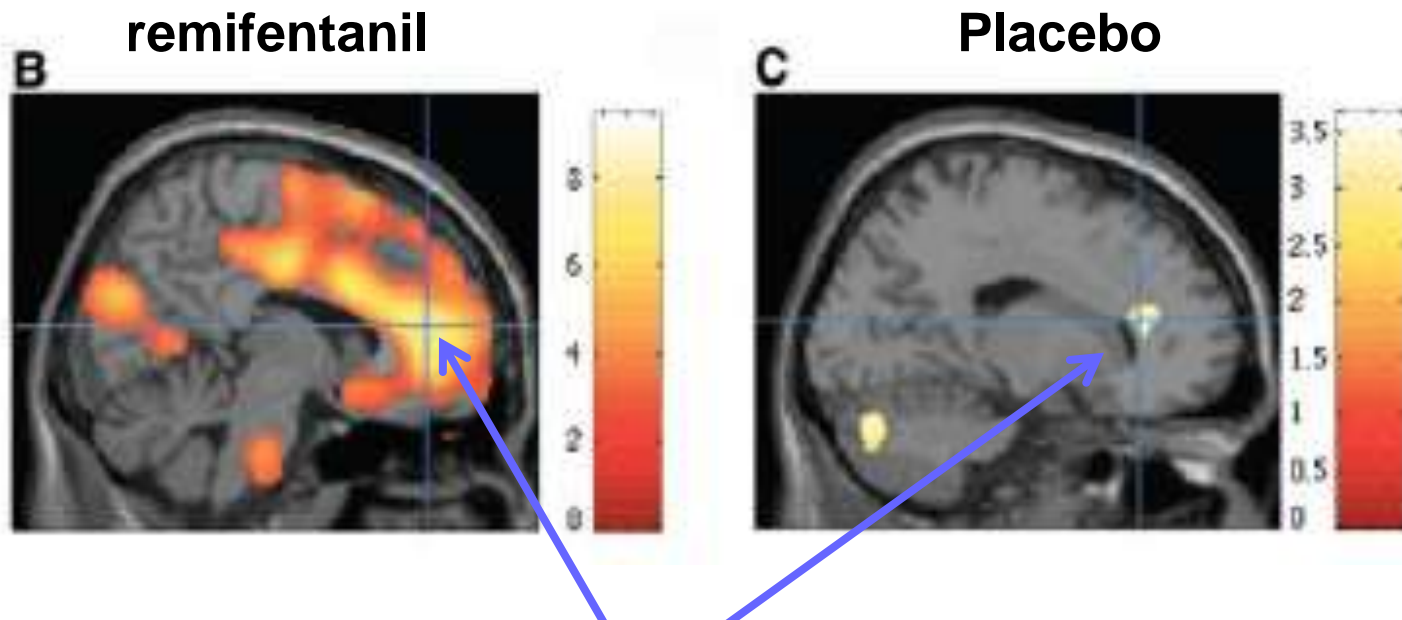
B Placebo analgesia network



C Placebo analgesia network
masked with the opioid network



L'administration de placebo et d'agoniste morphinique mettent en jeu des réseaux neuronaux communs



Cortex cingulaire antérieur

- Riche en récepteurs opioïdes (*Willoch et al, 1999*)
- Modulation de la perception douloureuse par hypnose (*Rainville et al, 1999*)

Behavioral/Systems/Cognitive

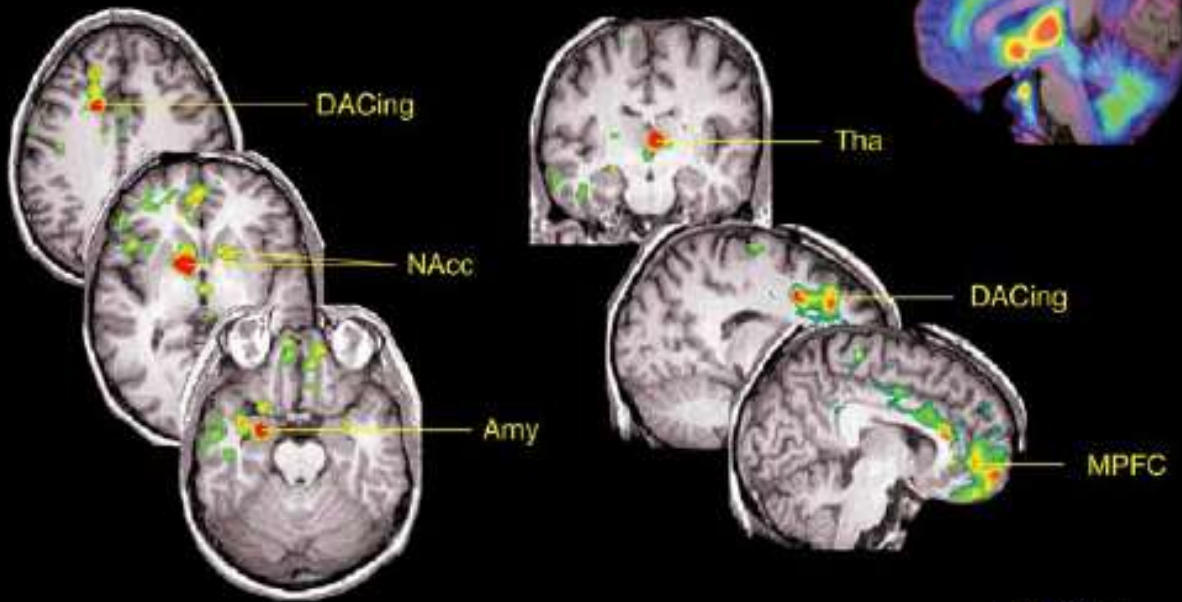
Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors

Jon-Kar Zubieta,^{1,2} Joshua A. Bueller,¹ Lisa R. Jackson,¹ David J. Scott,¹ Yanjun Xu,¹ Robert A. Koeppe,² Thomas E. Nichols,³ and Christian S. Stohler⁴

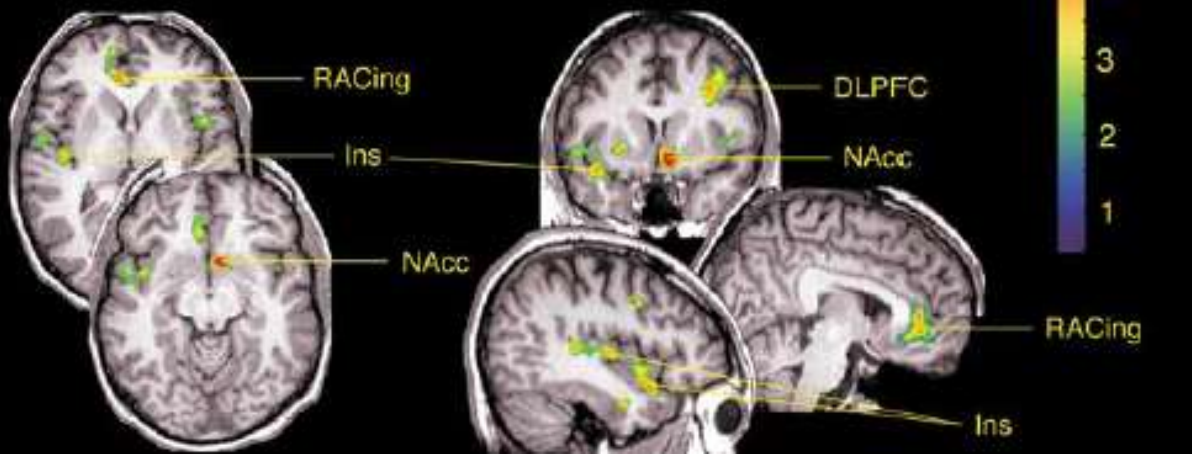
- 14 volontaires sains
- Douleur expérimentale : injection saline hypertonique au niveau du masseter
- TEP Scan, carfentanil : agoniste μ

Design : 3 TEP (repos, douleur, douleur + placebo)

Pain Effect



Placebo Effect



TEP scan, carfentanil :
agoniste μ

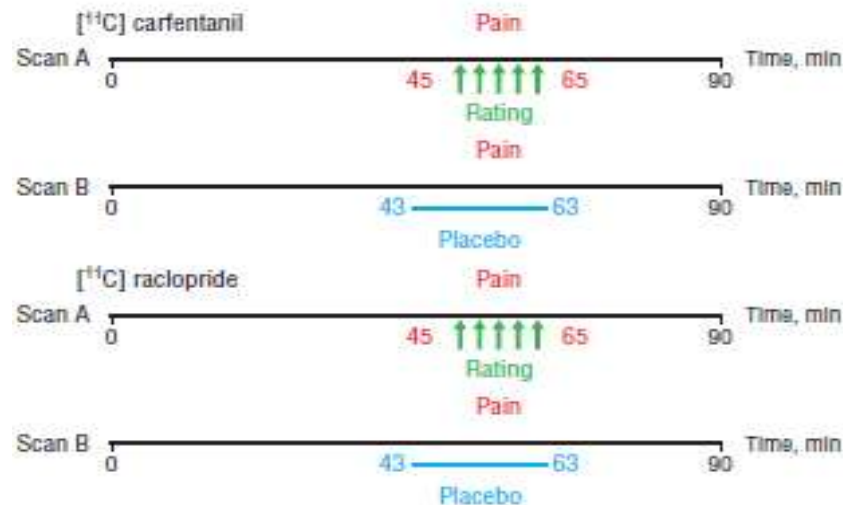
L'administration de placebo => diminution de la fixation de carfentanil, ce qui confirme une libération d'endorphine endogènes

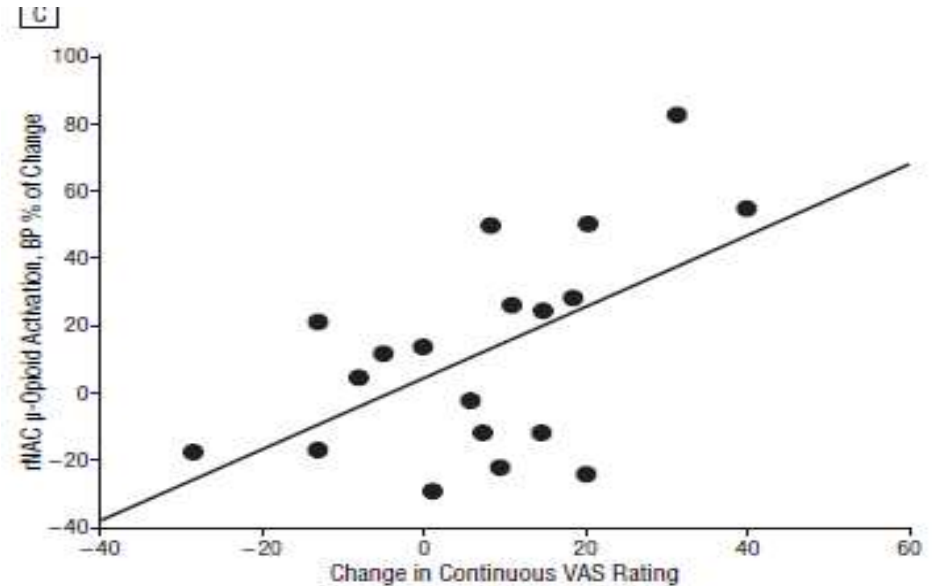
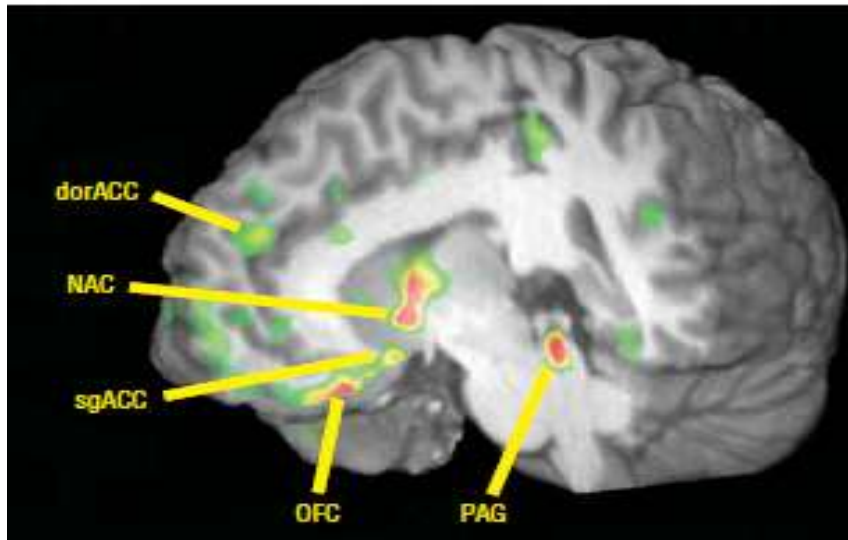
Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses

David J. Scott, BS; Christian S. Stohler, DDS, PhD; Christine M. Egnatuk, BS; Heng Wang, PhD; Robert A. Koeppe, PhD; Jon-Kar Zubieta, MD, PhD

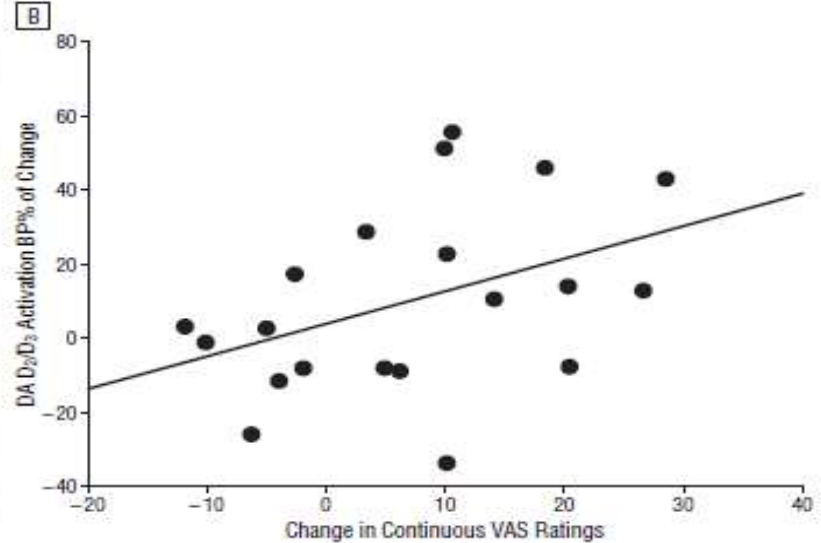
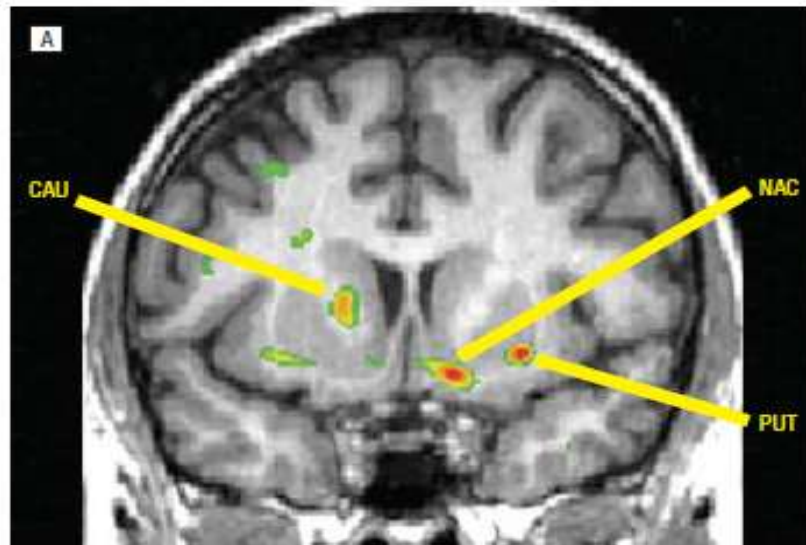
Arch Gen Psychiatry, 2008

- 20 sujets sains
- Douleur : injection sérum physiologique masséter
- Administration d'un placebo « antalgique »
- 4 TEP (sans et avec placebo)
 - Carfentanil : agoniste des R μ
 - Raclopride : antagoniste des R D2D3





- L'administration de placebo « antalgique » => diminution de la fixation de carfentanil, ce qui confirme une **libération d'endorphine endogènes**
 - ⇒ Cortex cingulaire, noyau accumbens, cortex orbito-frontal et substance grise périaqueducule
- Plus l'effet placebo est important, plus le système opioïde est activé



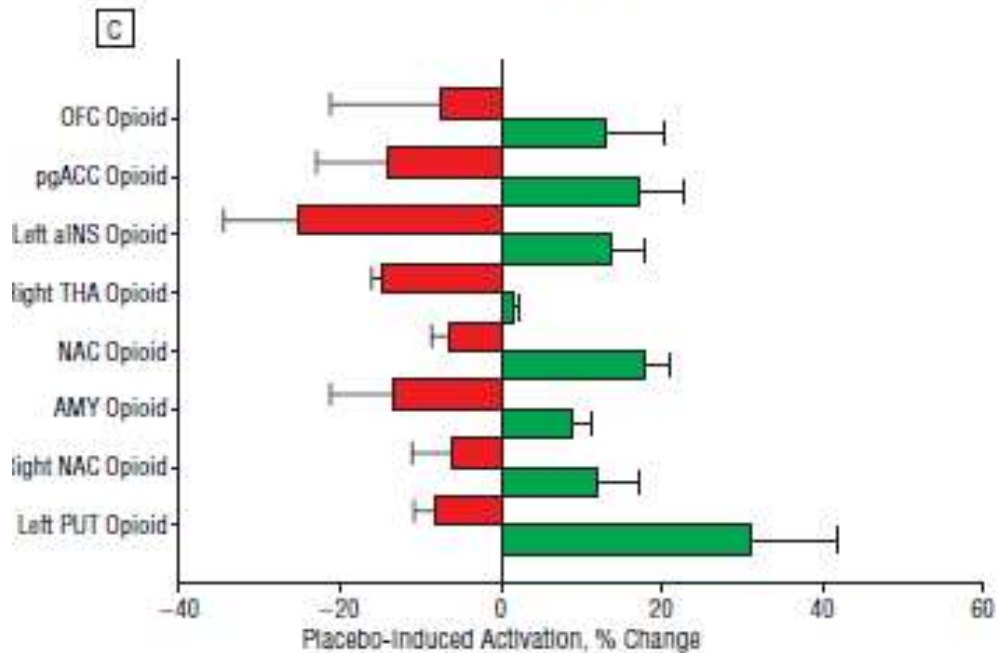
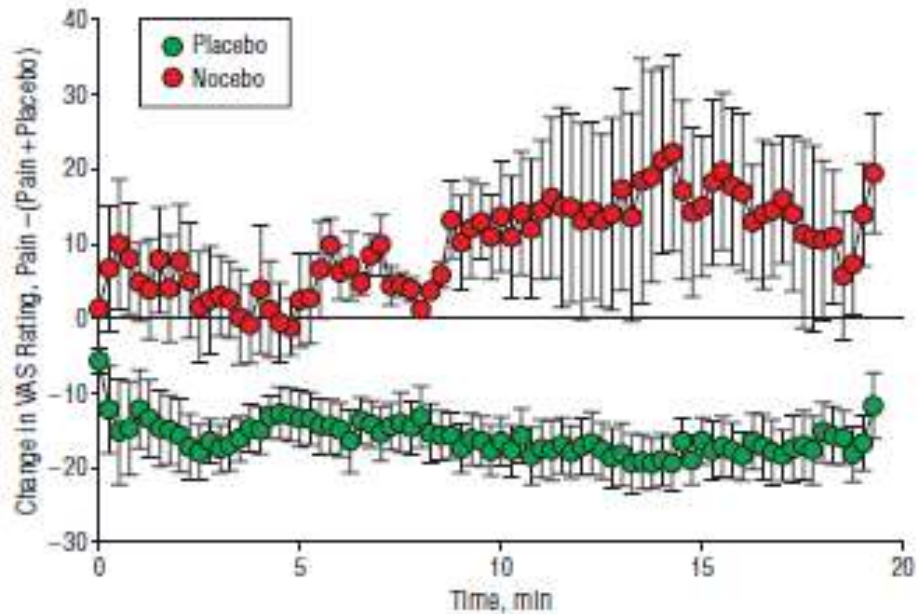
Raclopride marqué : antagoniste des récepteurs D2D3

- L'administration de placebo « antalgique » => Diminution de la fixation de raclopride : **libération de dopamine endogène**

⇒ **Noyau caudé, putamen et noyau accumbens**

- **Plus l'effet placebo est important, plus le système dopaminergique est activé**

Comparaison de 10 « forts placebo répondeurs » et 5 « nocebo répondeurs »



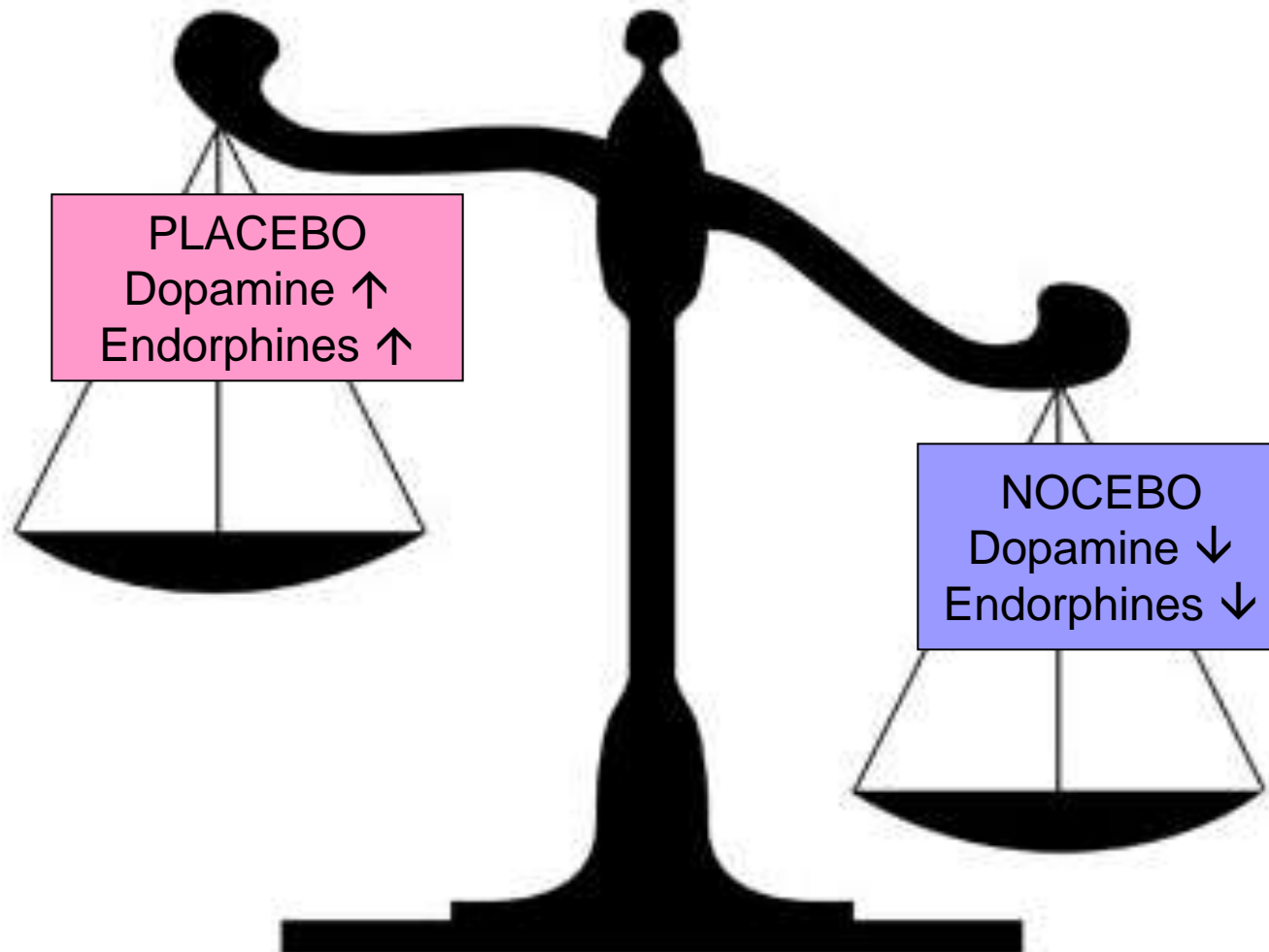
Effet Nocebo et douleurs: données d'imagerie

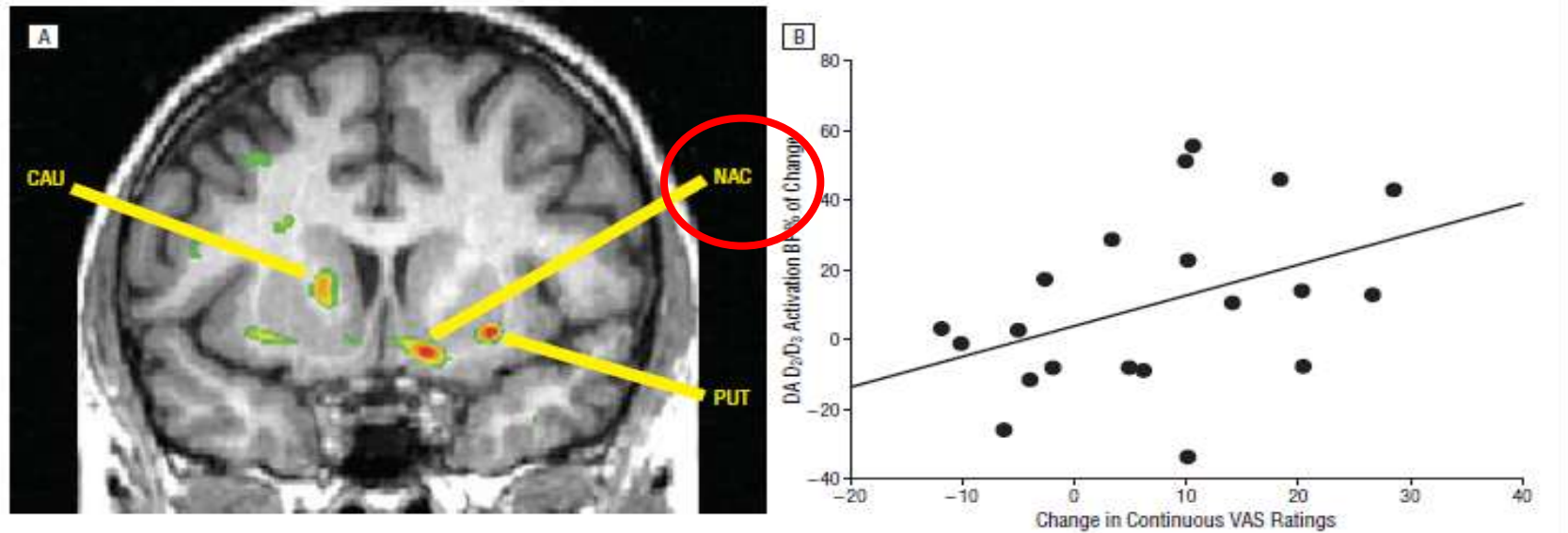
- Chez 25% des sujets, hyperalgie sous placebo: effet nocebo



Scott D et al. 2008 ; Arch Gen Psychiatry

Mécanismes Neurobiologiques de l'effet placebo dans la douleur





Raclopride marqué : antagoniste des récepteurs D2D3

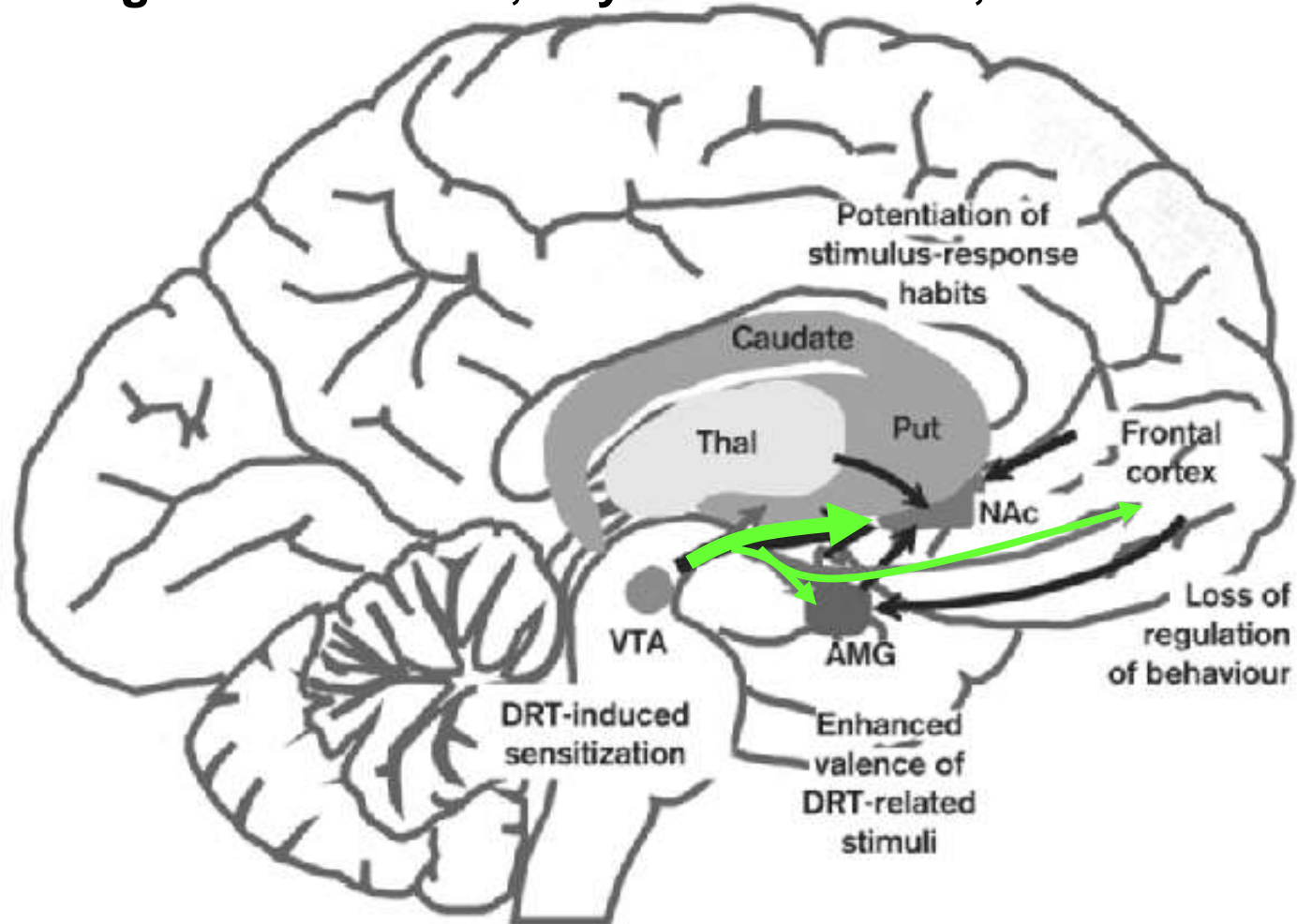
- L'administration de placebo « antalgique » => Diminution de la fixation de raclopride : **libération de dopamine endogène**

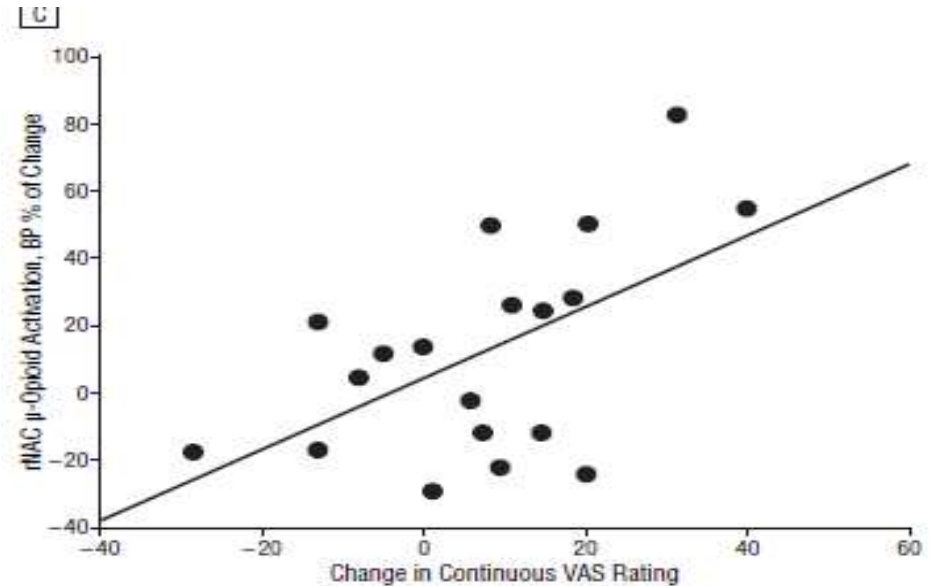
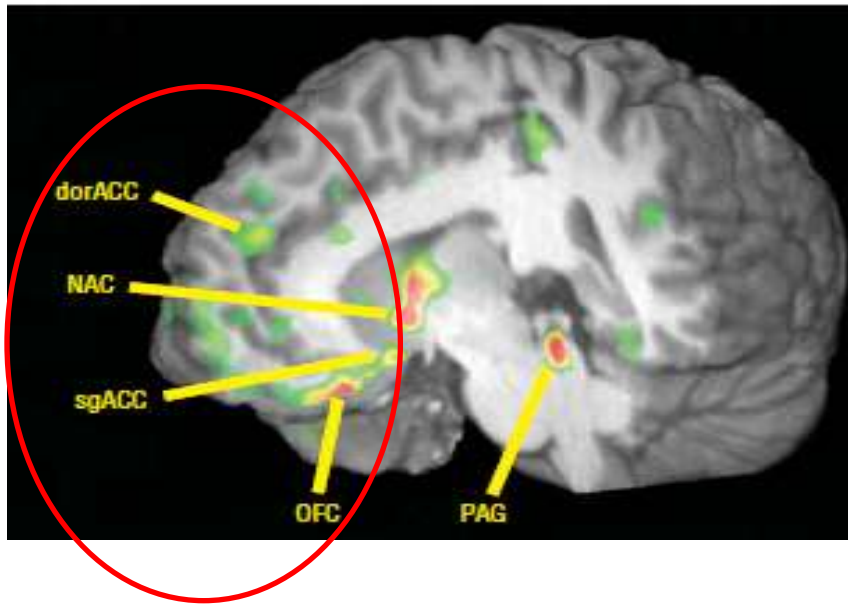
⇒ Noyau caudé, putamen et **noyau accumbens**

- Plus l'effet placebo est important, plus le système dopaminergique est activé

Circuit de la récompense

⇒ Cortex cingulaire antérieur, noyau accumbens, cortex orbito-frontal

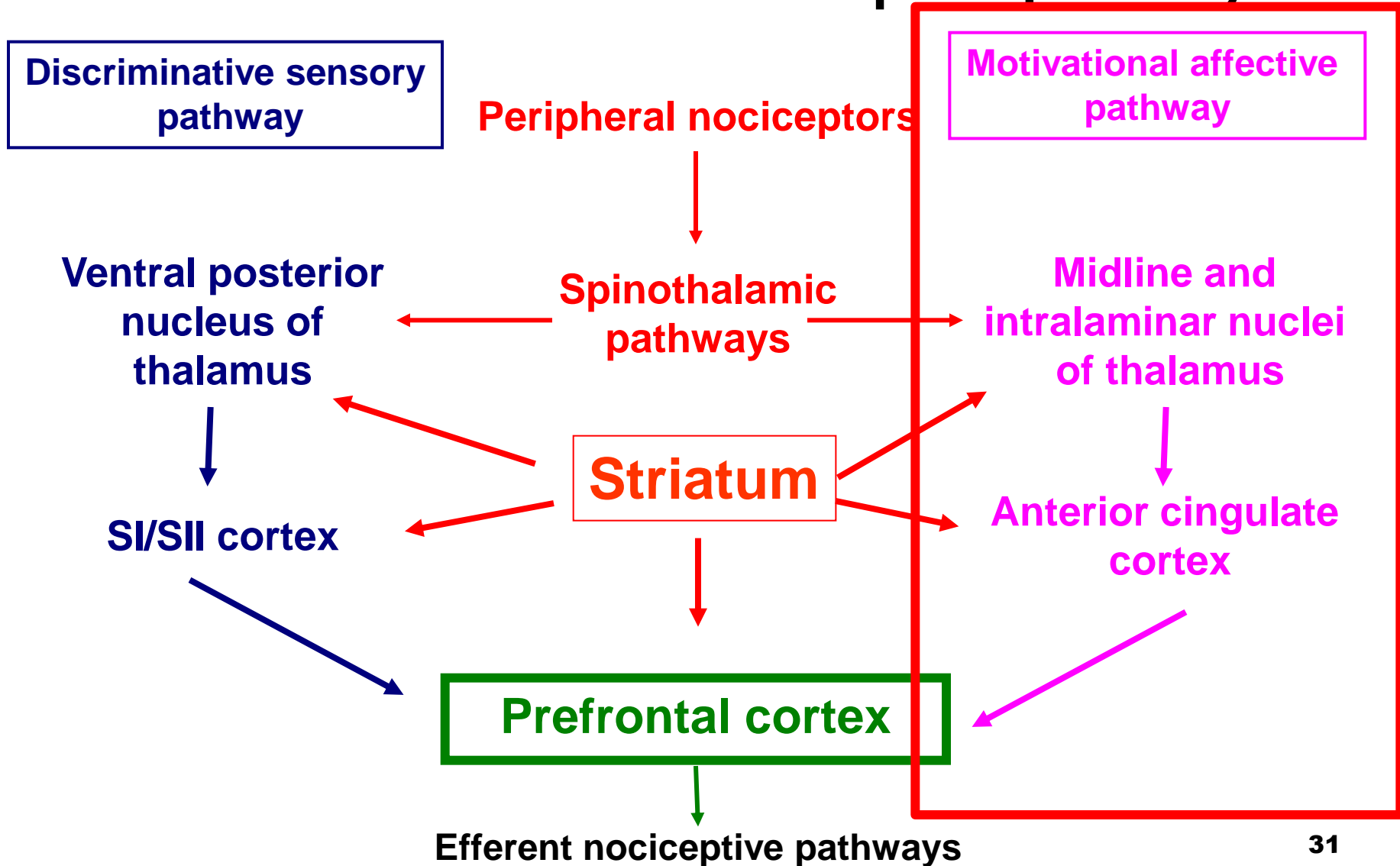




- L'administration de placebo « antalgique » => diminution de la fixation de carfentanil, ce qui confirme une **libération d'endorphine endogènes**
 - ⇒ **Cortex cingulaire, noyau accumbens, cortex orbito-frontal** et substance grise périaqueducale
- Plus **l'effet placebo est important, plus le système opioïde est activé**

Neuroanatomical findings

Afferent and efferent nociceptive pathways



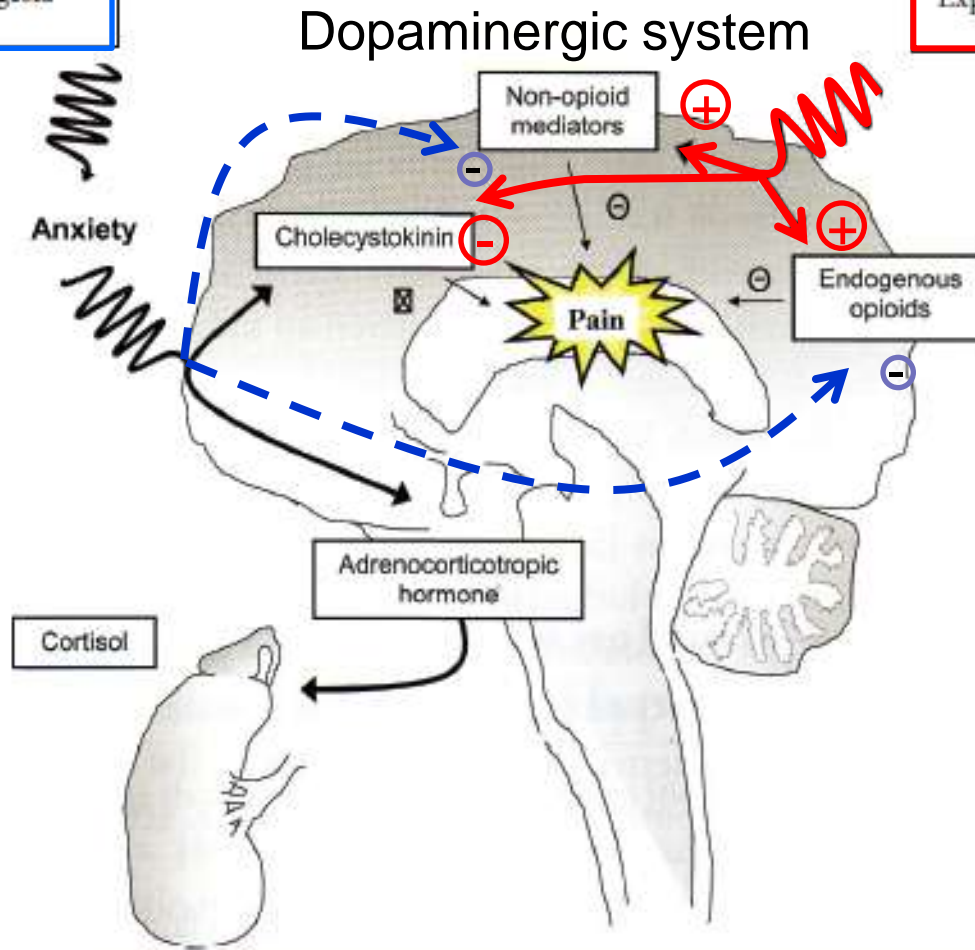
Conclusion

Divers médiateurs chimiques jouent un rôle dans l'effet placebo dont on ne peut plus nier la réalité

- Opiïdes endogènes et cholecystokinine
- Dopamine

NOCEBO
Suggestion of hyperalgesia

PLACEBO
Expected or conditioned analgesia



Conclusion

Ces médiateurs (opioïdes et dopamine) agissent préférentiellement sur les voies émotionnelles de la douleur , c'est-à-dire sur la manière dont nous ressentons le caractère désagréable de la douleur

Ils agissent également sur le circuit du plaisir et de la récompense, et donc peuvent diminuer la « souffrance (quelle qu'elle soit !)

L'effet placebo donnerait il lieu à une dépendance???

Conclusion

L'effet Placebo peut ainsi s'ajouter à l'action pharmacologique d'un médicament

Savoir utiliser l'effet placebo en thérapeutique

- **Effet placebo spécifique** : après une administration d'un médicament ou d'une intervention (amplifier l'attente positive et diminuer l'attente négative du patient)
- **Effet placebo non spécifique** : contexte+++
Prise en charge adaptée, bonne relation médecin-malade, élimination des facteurs nocebo non spécifiques : (odeurs, vue appareillage)

Conclusion



Le placebo a le goût du médicament, l'aspect du médicament et ...

c'est un médicament !

