



Evaluation de la réponse placebo

Florence Noble, PhD

CNRS EMR3649, INSERM UMR1124
Université Paris Cité

Pharmacologie et Thérapies des Addictions

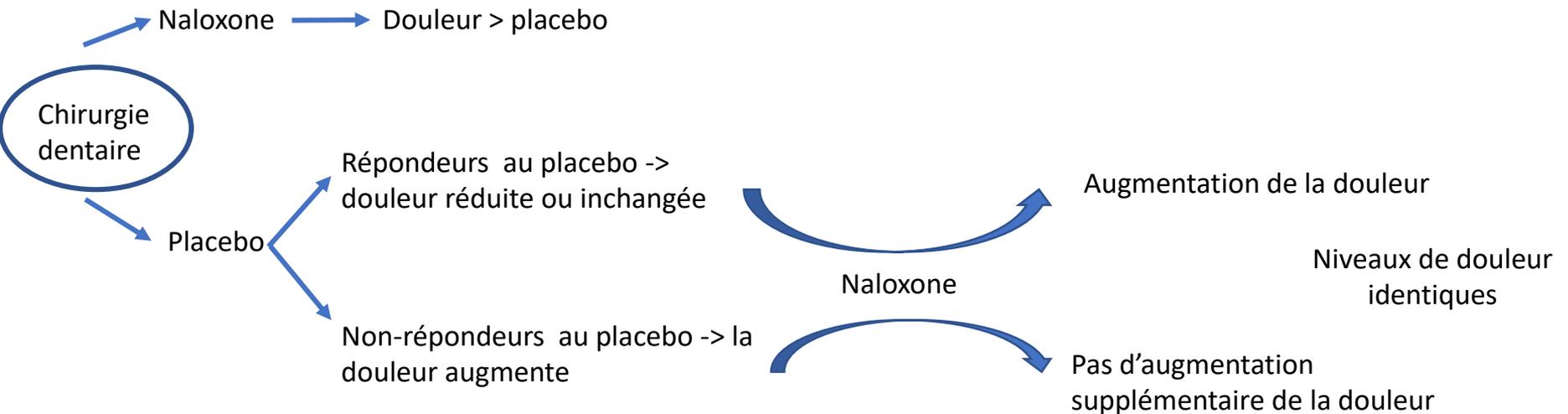


Pas de lien d'intérêt



1978 : première évidence montrant un mécanisme biologique de la réponse placebo

The mechanisms of placebo analgesia - Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978) Lancet 2:654-657.



La libération d'endorphines explique l'analgésie placebo dans cette étude



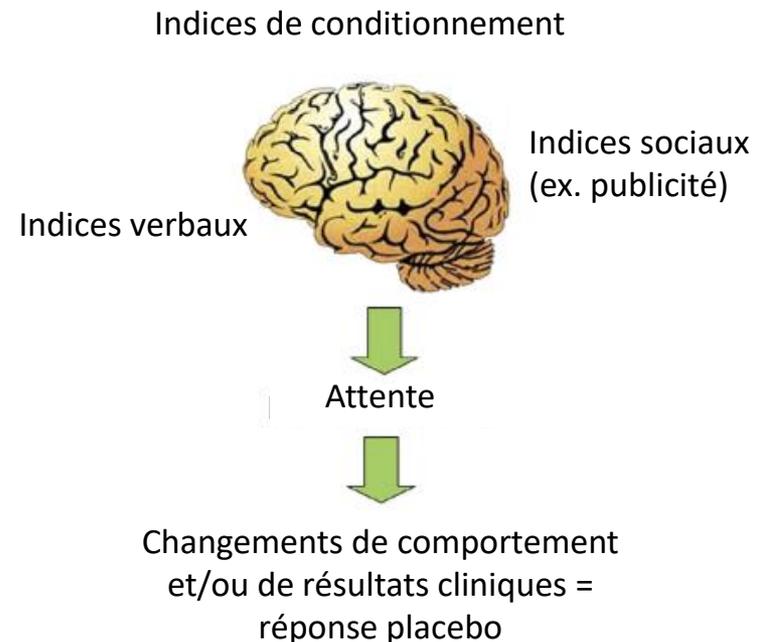
Depuis 30 ans : littérature scientifique abondante sur l'effet placebo (et nocebo)

Question principale : que se passe-t-il dans le cerveau du patient lorsqu'il s'attend à un bénéfice thérapeutique suite à l'administration d'un faux traitement (placebo) ?

Un placebo est un traitement inerte sans propriétés thérapeutiques spécifiques, **MAIS** le contexte psychosocial entourant le patient est constitué de nombreux éléments tels que des mots, des rituels, des symboles et des significations (effet placebo).

Un effet placebo n'est pas le composant inerte seul mais plutôt son administration au sein d'un ensemble de stimuli sensoriels et sociaux qui indiquent au patient qu'une thérapie bénéfique lui est administrée.

Un effet placebo comprend l'ensemble du rituel de l'acte thérapeutique.





Quels sont les mécanismes biologiques ?

2 concepts et 2 médiateurs

Il n'y a pas un seul effet placebo, mais de nombreux effets placebos dans différentes conditions médicales et interventions thérapeutiques

2 concepts

Les placebos et les médicaments partagent des mécanismes d'action communs, dans lesquels des récepteurs et des voies biochimiques similaires sont impliqués

Médiateurs des effets placebos

Attente
Espérance
Anticipation

Apprentissage



Attente

Événement conscient

Le sujet s'attend à un résultat futur, par exemple un bénéfice thérapeutique

Diminution de l'anxiété

Activation des voies de la récompense

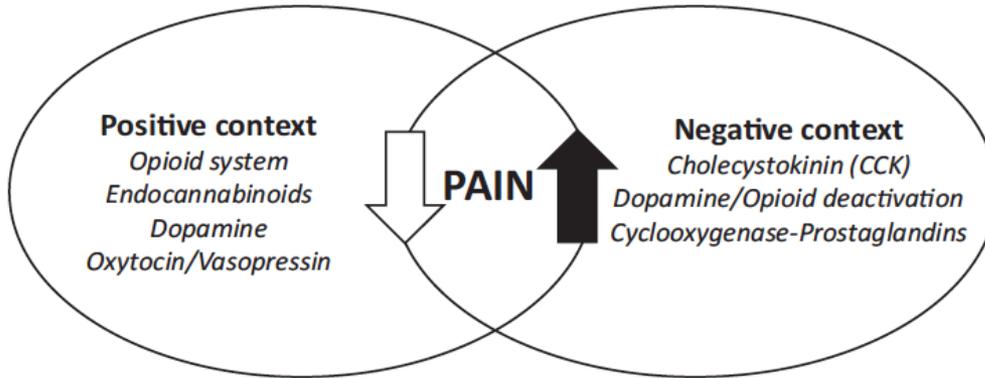
Apprentissage

Importance de l'expérience antérieure concernant les traitements efficaces qui entraîne des effets placebos importants

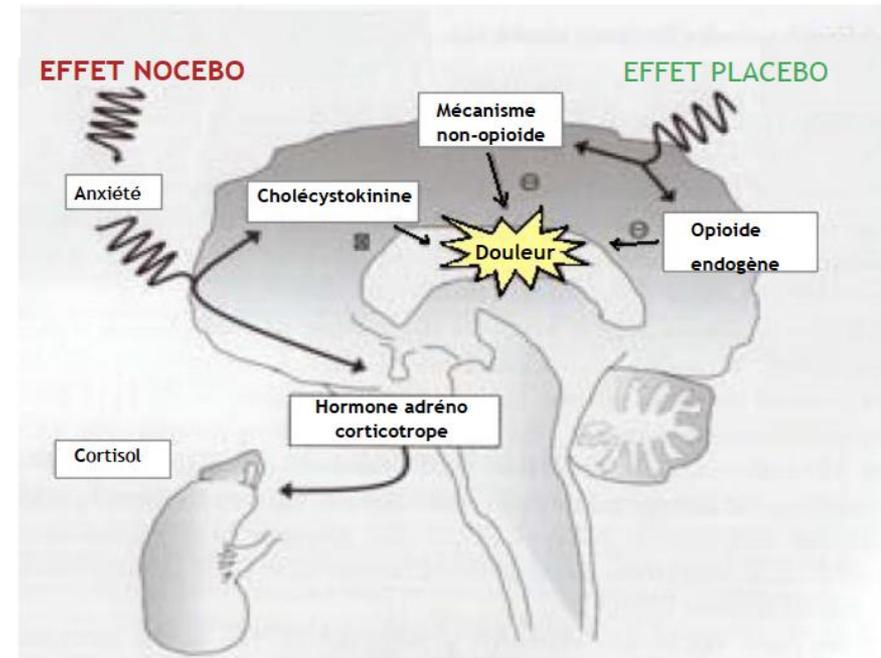
L'apprentissage peut conduire au renforcement des attentes



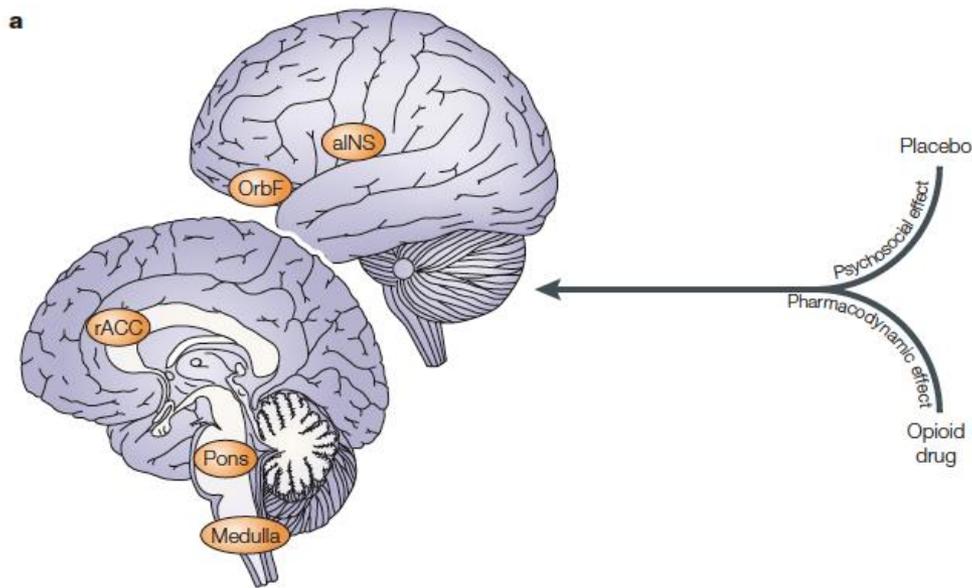
Quels sont les mécanismes biologiques ?



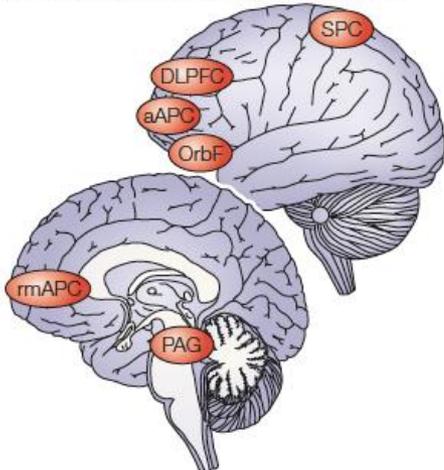
From Carlino and Benedetti (2016) *Neuroscience* 338:19-26



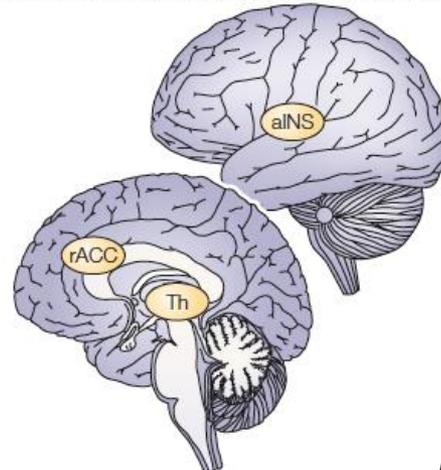
Régions cérébrales impliquées dans les effets placebos analgésiques



b Increased activity during anticipation

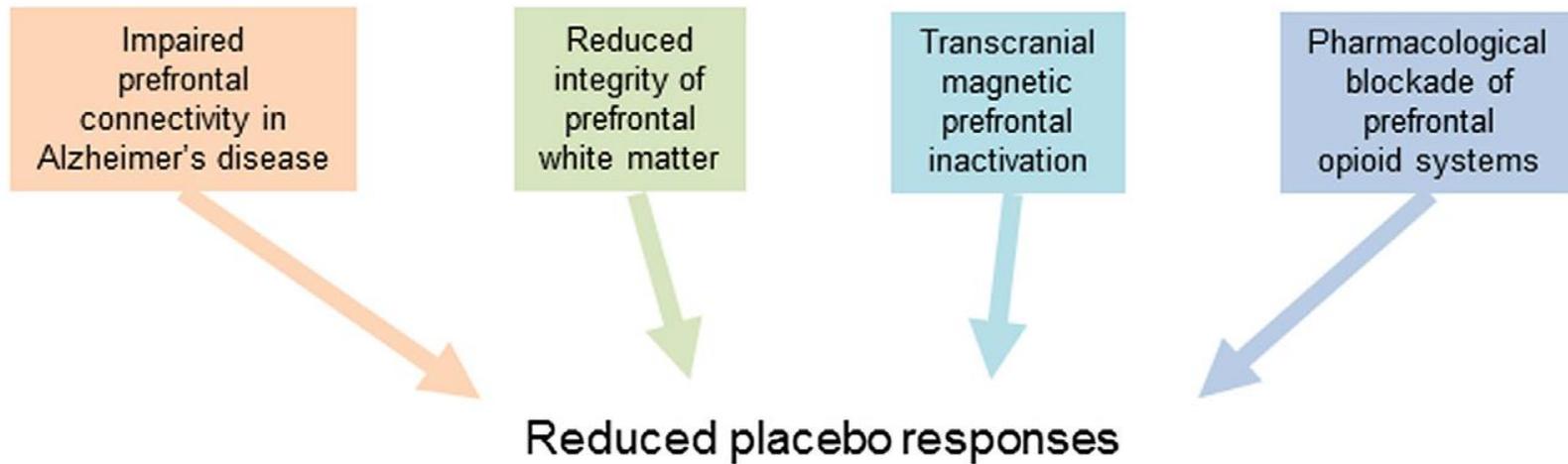


c Decreased activity during placebo analgesia



aAPC, anterior anterior prefrontal cortex
 aINS, anterior insula
 DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex
 OrbF, orbitofrontal cortex
 PAG, periaqueductal grey
 rACC, rostral anterior cingulate cortex
 rmAPC, rostral medial anterior prefrontal cortex
 SPC, superior parietal cortex
 Th, thalamus

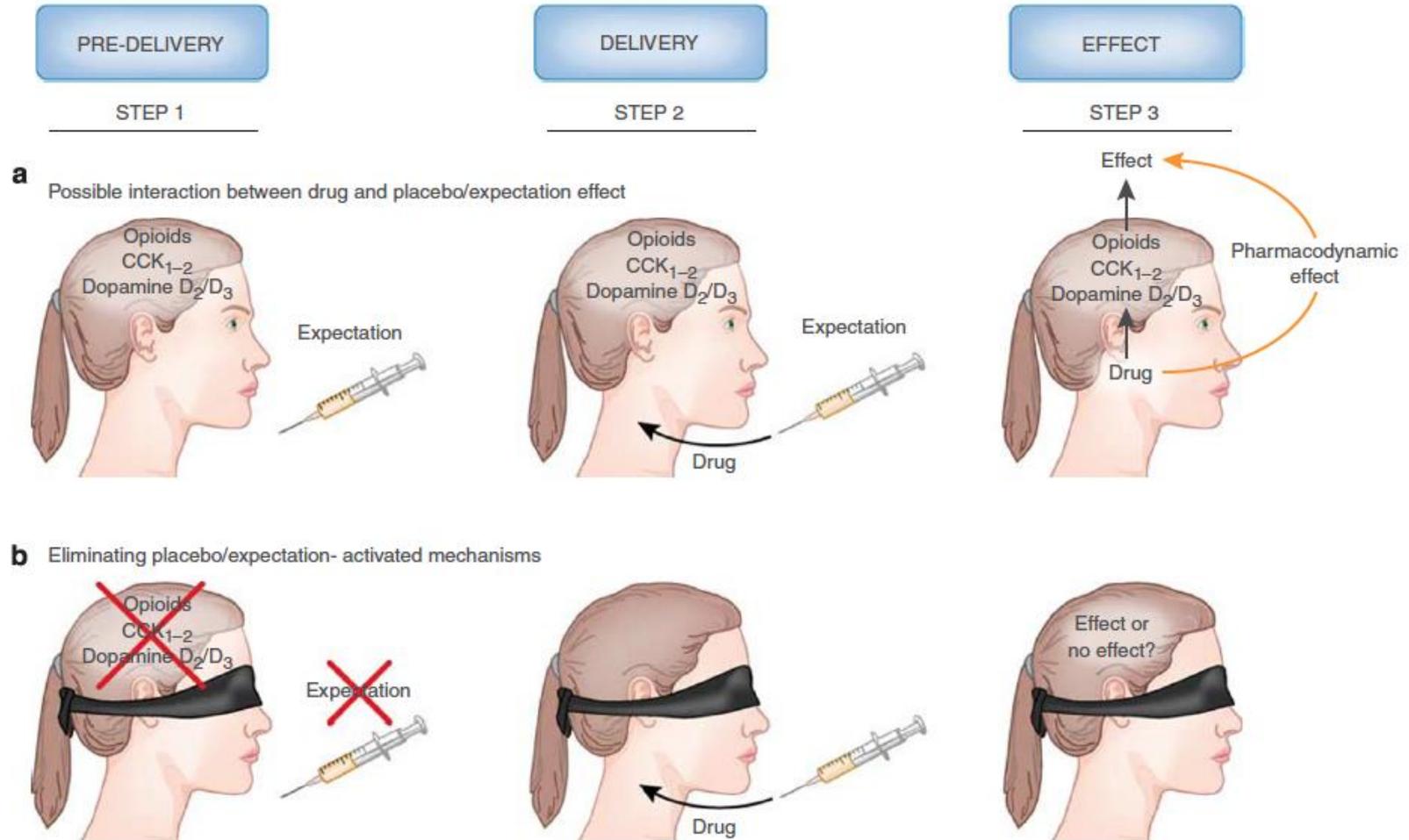
From Colloca and Benedetti et al. (2005) *Nature Rev. Neurosci.* 6: 545-552



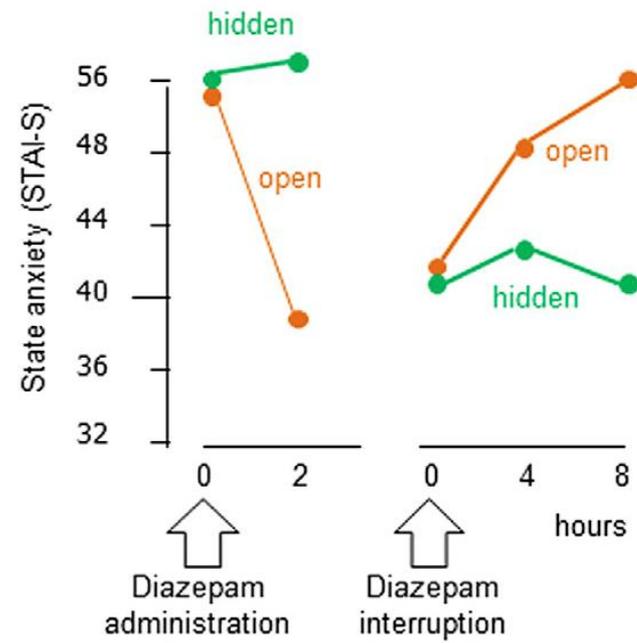
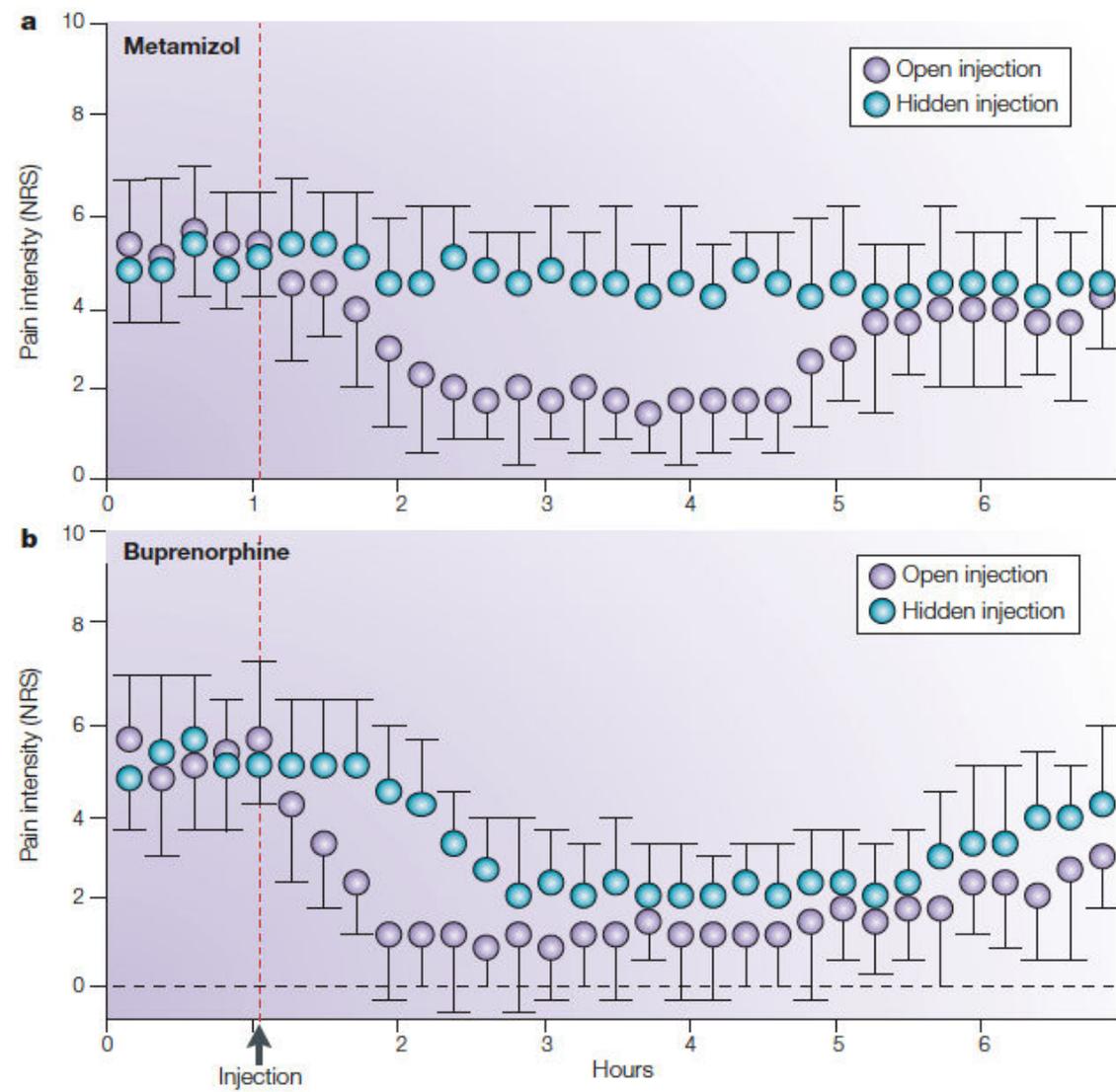
From Benedetti (2014) Neuron 84: 623-637



Comment évaluer une réponse placebo?



From Benedetti et al. (2011) *Neuropsychopharmacol.* 36:339-354

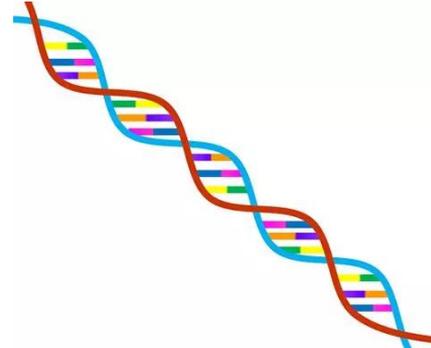
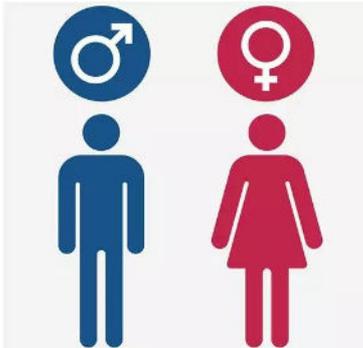


From Colloca and Benedetti et al. (2005) *Nature Rev. Neurosci.* 6: 545-552

From Benedetti (2014) *Neuron* 84: 623-637

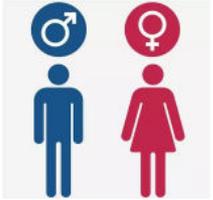


Exemple de facteurs pouvant influencer l'effet placebo





Exemple de facteurs pouvant influencer l'effet placebo



- Quelques méta-analyses, mais des résultats très hétérogènes, et parfois contradictoires.

Réponses placebos plus importantes chez les femmes (épisodes maniaques bipolaires; syndromes des jambes sans repos).

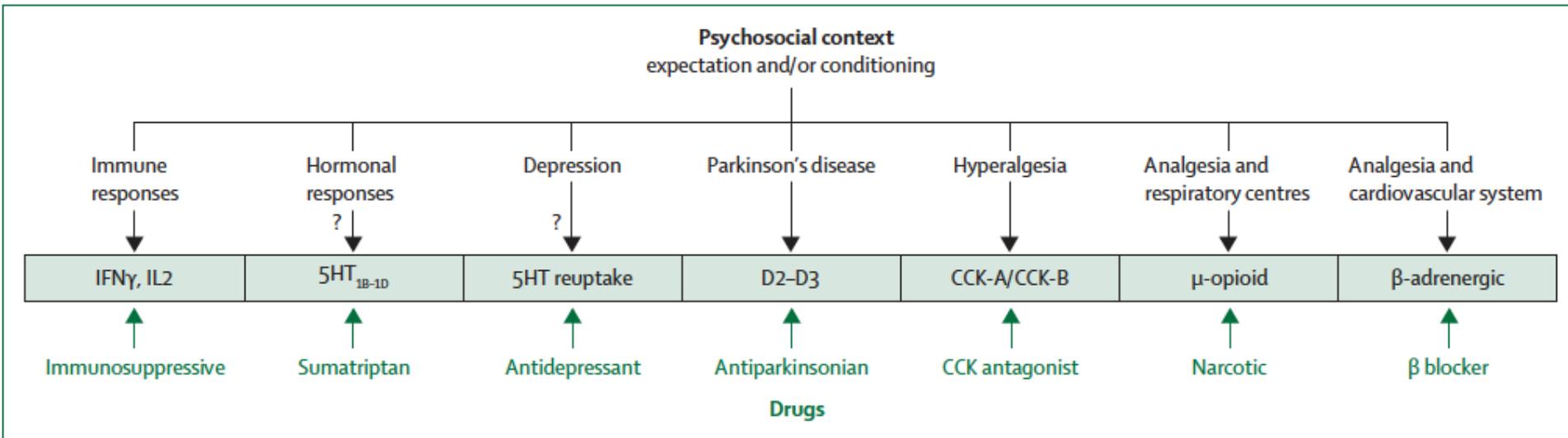
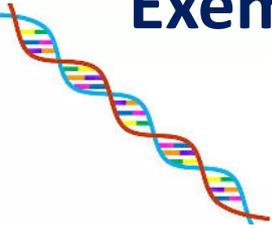
Réponses placebos plus importantes chez les hommes (fibromyalgie, constipation chronique).

Très certainement une variable importante à considérer, mais nécessaire de tenir compte de certains facteurs:

- les caractéristiques de la population étudiée (c.-à-d. participants en bonne santé vs patients)
- la conception de l'étude (c.-à-d. croisée vs parallèle)
- la manipulation d'induction du placebo, comme la suggestion verbale, le conditionnement et l'apprentissage social par l'observation.
- le sexe du médecin et le fait qu'il concorde ou non avec le sexe du participant
- les changements hormonaux de la vie chez les hommes et les femmes
- les résultats subjectifs et/ou objectifs



Exemple de facteurs pouvant influencer l'effet placebo



Finniss DG et al. (2010) Lancet 375:686-695



Exemple de facteurs pouvant influencer l'effet placebo



Cai L, and He L (2019) *General Psychiatry* 2019; 32:e100089

Table 1 Summary of genetic targets of placebo effects

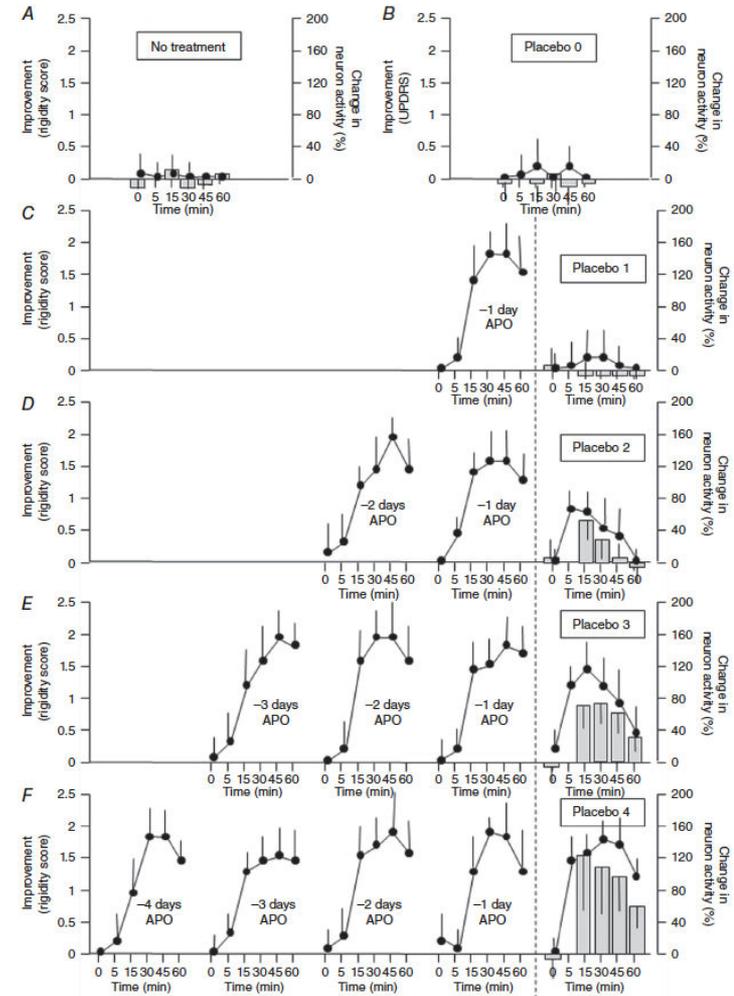
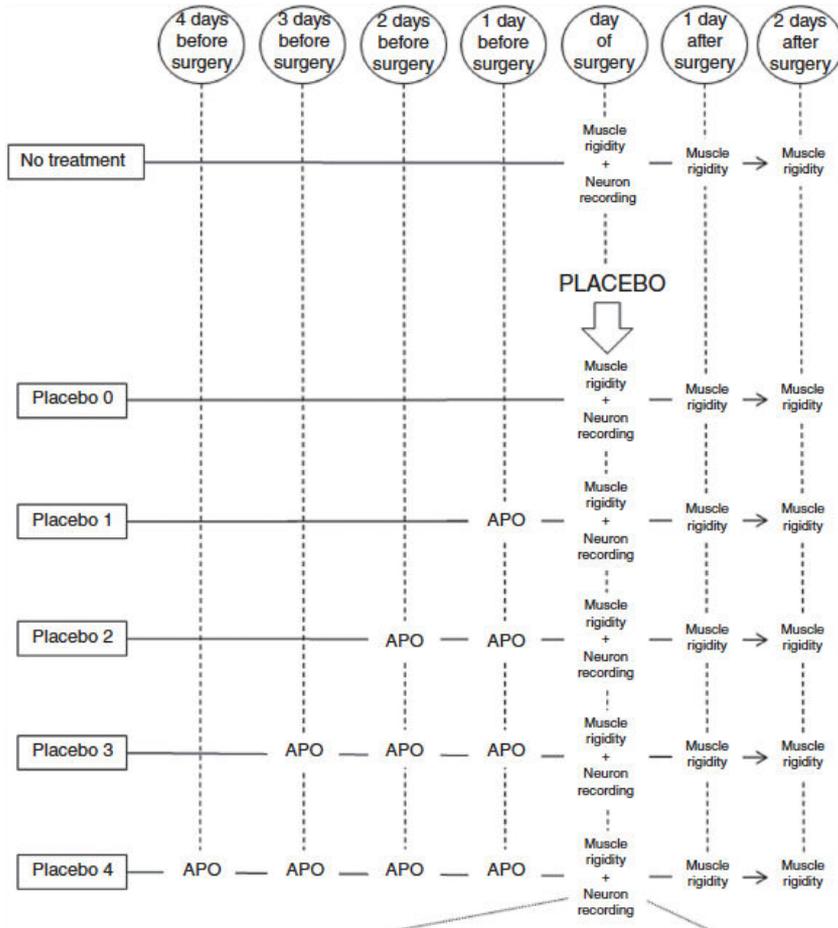
Gene name	Gene symbol	Location	SNP	Placebo pathway
Catechol-O-methyltransferase	<i>COMT</i>	22q11.2	rs4680, rs4633	Dopaminergic, serotonergic
Monoamine oxidase	<i>MAOA</i>	Xp11.3	rs6323,rs6609257	Dopaminergic, serotonergic
Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	<i>NR3C1</i>	5q31.3	rs1048261	Serotonergic, glucocorticoidergic
Dopamine receptor 3	<i>DRD3</i>	3q13.31	rs6280	Dopaminergic
Dopamine B hydroxylase	<i>DBH</i>	9q34	rs1611115	Dopaminergic
Brain-derived neurotropic factor	<i>BDNF</i>	11p14.1	rs6265	Dopaminergic
μ -Opioid receptor	<i>OPRM1</i>	6q25.2	rs1799971	Opioidergic
Fatty acid amide hydrolase	<i>FAAH</i>	1p33	rs324420	Endocannabinoidergic, opioidergic
5-Hydroxytryptamine transporter	<i>SLC6A4</i>	17q11.2	rs4251417	Serotonergic
5-Hydroxytryptamine receptor 2A	<i>HTR2A</i>	13q14.2	rs2296972, rs622337	Serotonergic
Tryptophan hydroxylase-2	<i>TPH2</i>	12q21.1	rs4570625	Serotonergic
Serotonin transporter gene-linked polymorphic region	<i>5-HTTLPR</i>	17q11.2	Variable number tandem repeats (VNTR)	Serotonergic

SNP, single nucleotide polymorphism.

Plausible que les facteurs génétiques soient prédictifs d'un effet placebo, des effets épigénétiques sont très certainement également essentiels aux réponses au placebo.



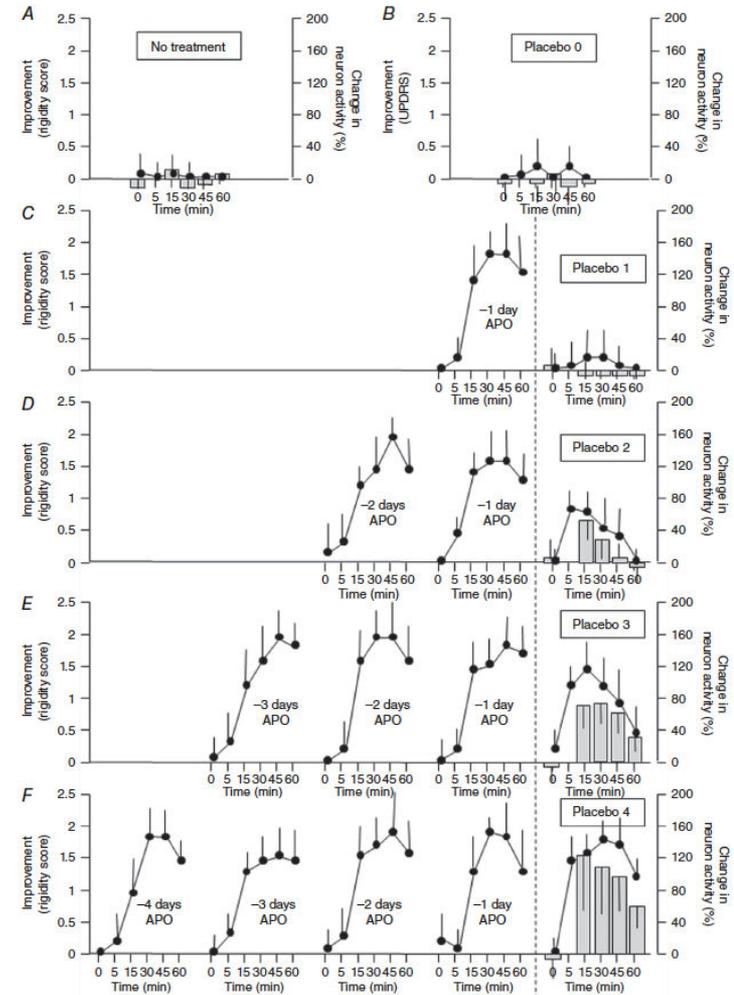
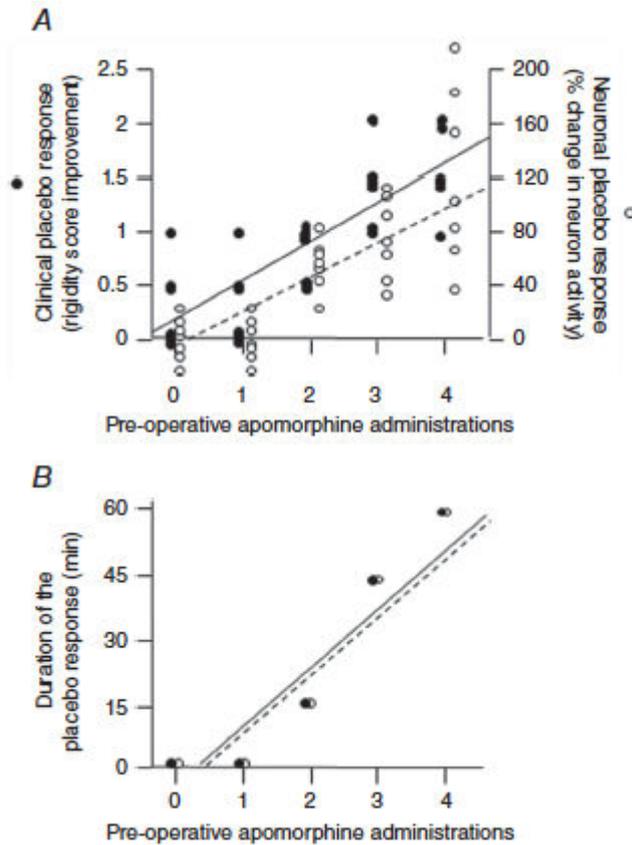
Peut-on apprendre aux neurones à réagir à un placebo?



Benedetti et al. (2016) *J. Physiol.* 19: 5647-5660



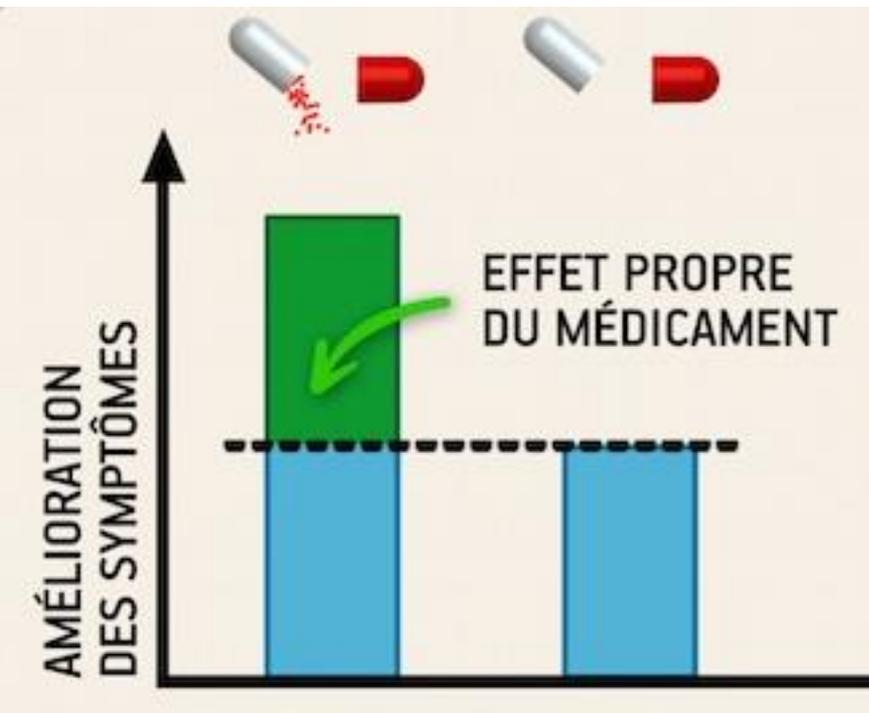
Peut-on apprendre aux neurones à réagir à un placebo?



Benedetti et al. (2016) *J. Physiol.* 19: 5647-5660



Pour résumer



- Attente d'un effet
- Expériences antérieures
- La relation patient/thérapeute
- L'état émotionnel