



Effet placebo analgésique : apport des neurosciences

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 1390-3

C. Berna
Y. Cojan
P. Vuilleumier
J. Desmeules

How neuroscience has helped our understanding of placebo analgesia

Over the past twenty years, neuroscience has changed our understanding of placebo analgesia. Often perceived by researchers as a response bias adding noise to the assessment of efficacy, in the patients' view, it is associated with charlatanism. The origin of the word, qualifying a patient's response to «please» the doctor, did not help its rightful appreciation. However, today the placebo analgesia is considered as a psychobiological phenomenon. Thanks to pharmacological manipulations and the development of functional brain imaging, the neural circuitry involved in this effect as well as the role of endorphins and dopamine have been identified. This article describes our current knowledge about this fascinating phenomenon: a psychological modulation can lead to a biological effect.

Les vingt dernières années ont permis aux neurosciences de faire évoluer notre compréhension de l'effet placebo analgésique. Perçu par les chercheurs comme un biais qui perturbe la démonstration d'efficacité, il évoque souvent chez le patient le charlatanisme. L'étymologie du mot, désignant un comportement de réponse du patient pour «plaire» au médecin, a longtemps nui à sa juste appréciation. L'effet placebo analgésique est à présent mieux défini et considéré comme un phénomène psychobiologique. Grâce à des expérimentations pharmacologiques et à l'avènement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale, les circuits neurologiques impliqués dans cet effet ont pu être identifiés, et la contribution des endorphines et de la dopamine a pu être mise en évidence. Cet article décrit les connaissances actuelles sur ce phénomène fascinant : comment une modulation psychologique peut mener à un effet biologique.

CAS CLINIQUE

M^{me} G., 65 ans, se présente très troublée chez son médecin. Elle souffre de douleurs chroniques dues à une gonarthrose, et a noté depuis quelques semaines un soulagement considérable suite à la prise d'un médicament que sa belle-fille lui a acheté à l'étranger. Finalement, curieuse de savoir ce qu'elle prend, la patiente investit la substance, qui se révèle ne contenir aucun antalgique connu. «Comment se peut-il que je me sois sentie mieux?! Ma belle-fille va pouvoir dire que ma douleur, c'est dans ma tête! Toute ma famille va rire!»

Dr P. la rassure. Sa douleur est réelle. Elle a probablement fait l'expérience de l'effet placebo analgésique, qui n'est pas une illusion mais un mécanisme relayé entre autres par des opioïdes endogènes. Dr P. est convaincant dans cette discussion car il est au courant des connaissances actuelles sur le rôle du système nerveux central dans l'effet placebo analgésique.

L'ANALGÉSIE PLACEBO EST UN PHÉNOMÈNE PSYCHOBIOLOGIQUE

Nombreux sont ceux qui doutent de la réalité de l'effet placebo analgésique. Après tout, le nom «placebo» du latin «je plairai» sous-entend que le patient «répond» favorablement au traitement prescrit pour plaire au thérapeute.¹ Cependant, la démonstration des effets biologiques impliqués et une meilleure compréhension du contexte relationnel essentiel ont permis d'éclairer les mécanismes sous-tendant ce phénomène. L'effet placebo est à présent qualifié de phénomène psychobiologique. Il prend naissance dans le système nerveux du patient après la prise d'une substance inerte ou l'application d'un traitement non médicamenteux dénué d'effet antalgique propre, accompagné d'une modulation cognitive des attentes sous différentes formes.^{2,3} D'une part, des suggestions d'antalgie peuvent influencer sur les attentes ou les croyances du patient et diminuer son anxiété ou créer l'espoir de soulagement. D'autre part, un processus d'apprentissage peut entrer en jeu ; il est le résultat d'un conditionnement : le patient est amené à associer un



rituel (par exemple : injection IV, comprimé jaune, etc.) avec un effet analgésique lié à la prise d'un médicament actif, puis lorsque le médicament est remplacé par une substance inerte présentée sous la même forme, le patient continue à en ressentir l'effet. L'apprentissage peut aussi être social : le patient observe un tiers être soulagé par un traitement et peut ressentir un bénéfice semblable lorsqu'il reçoit la même substance. Ainsi, des changements dans l'anticipation psychologique produits par le contexte ou l'expérience peuvent modifier la manière dont le système nerveux réagit à des stimulations douloureuses.⁴

D'une manière plus générale, il semble que l'effet placebo est également recruté lors de l'administration de traitements actifs, du moment que ceux-ci ne sont pas donnés à l'insu du patient, et que celui-ci a des croyances ou des attentes par rapport à son traitement.² Ce qui revient à dire que l'effet placebo est omniprésent dans la pratique médicale, voire dans toute interaction thérapeutique. Néanmoins, son observation reste facilitée par l'administration de substances inertes. Ainsi, l'effet placebo est observé dans de nombreux essais cliniques analgésiques, concernant 20 à 50% des patients selon les études.⁵ Comme pour un médicament, l'effet placebo a une cinétique (souvent semblable à celle du médicament testé) et un effet maximal parfois impressionnant (équivalent à 5 mg de morphine IV).⁶

MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'EFFET PLACEBO ANALGÉSIQUE : COMMENT UNE CROYANCE SE MATÉRIALISE EN ENDORPHINES

La réversibilité d'une analgésie placebo postopératoire par l'administration de naloxone a fourni la première preuve pharmacologique de l'implication du système opioïde endogène dans cet effet.⁷

Parallèlement, des modèles animaux ont permis de démontrer que l'excitabilité de la moelle épinière pouvait être influencée par des informations provenant du cerveau.⁸ Un système inhibiteur descendant de la douleur a été décrit chez l'humain : ses relais centraux incluent les cortex préfrontaux ventro- et dorsolatéraux, le cortex cingulaire antérieur (CCA), le thalamus, et la matière grise périaqueducale ; ils exercent leurs effets dans la corne dorsale de la moelle épinière via des endorphines.^{4,9}

Des images du cortex préfrontal à la moelle épinière : éléments en faveur de l'implication du système inhibiteur descendant de la douleur dans l'effet placebo

L'imagerie fonctionnelle cérébrale a permis de visualiser l'activation des structures impliquées dans la perception de la douleur et sa modulation pendant une analgésie placebo.

Ainsi, l'imagerie par émission de positrons (PET) a démontré que le cortex orbito-frontal et le CCA étaient activés lors d'une analgésie placebo, et que ces activités étaient similaires à celles produites par la prise d'un opioïde.¹⁰ De plus, une corrélation entre l'activité du CCA et celle du tronc cérébral, deux structures-clés du système inhibiteur descendant de la douleur, a été observée spécifiquement pendant la condition d'analgésie placebo.¹⁰ Une étude par IRM fonctionnelle (IRMf) investiguant l'analgésie placebo a éga-

lement montré une augmentation de l'activité du cortex préfrontal, associée à une réduction dans le thalamus, l'insula, et le CCA, régions impliquées dans la nociception, pendant la période d'anticipation d'un stimulus douloureux.¹¹

La plupart des noyaux du tronc cérébral et les structures spinales sont de très petite taille, à la limite de la résolution des premiers scanners d'IRMf, et donc techniquement plus difficiles à visualiser. De plus, à ce niveau, les artefacts dus à des paramètres physiologiques comme le flux de liquide céphalorachidien, les pulsations artérielles, ou la respiration sont particulièrement importants. Ce n'est que récemment, grâce au développement de scanners avec une meilleure résolution spatiale, et de nouvelles techniques de correction des artefacts physiologiques, que l'on a pu détecter des changements d'activité dans ces régions. Ainsi, l'activation de l'hypothalamus, de la matière grise périaqueducale, et de la médulla rostro-ventro-médiale a été montrée pendant une analgésie placebo¹², et finalement, une diminution de l'activité dans la corne postérieure de la moelle épinière a été démontrée, offrant une image du dernier relais du circuit inhibiteur descendant de la douleur.¹³

Cortex préfrontal, une structure-clé pour l'effet placebo analgésique

Si des aires cérébrales sont activées dans certaines conditions, comme l'effet placebo, comment prouver leur nécessité pour une fonction donnée ? La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) consiste à appliquer des courants électromagnétiques à la surface du crâne, ce qui permet d'inhiber de manière sélective et transitoire l'activité d'une région corticale. De nombreuses aires cérébrales impliquées dans l'effet placebo analgésique sont trop éloignées de la surface du crâne ou trop petites pour être inhibées sélectivement par TMS. Cependant, l'application de TMS au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral a empêché des volontaires sains de bénéficier d'une analgésie placebo.¹⁴

Ceci a potentiellement une implication clinique importante. En effet, de nombreux patients, suite à une démence, un accident vasculaire cérébral, ou une autre pathologie, souffrent d'une dysfonction du cortex préfrontal. Des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, avec une diminution de la connectivité entre le cortex préfrontal et le reste du cerveau, ont été comparés à d'autres patients sans atteinte préfrontale. Cette étude a démontré que le groupe d'intérêt ne ressentait pas la différence attendue entre l'application d'un anesthésique local à leur insu et la même antalgésie accompagnée d'un rituel médical.¹⁵ Ceci suggère que ces patients n'arrivent pas à anticiper le soulagement à venir, et donc à bénéficier de l'effet placebo analgésique. La conséquence, malheureusement peu considérée, est que ces patients pourraient avoir besoin d'une antalgésie pharmacologique plus importante.¹⁵

Rôle des opioïdes endogènes

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



ments dans la perception douloureuse.^{16,17} De plus, de hautes doses de naloxone, inhibant la transmission opioïde endogène, ont supprimé la corrélation fonctionnelle entre le CCA et la matière grise périaqueducule, et cette diminution de connectivité était liée à la réduction de l'effet placebo rapportée par les participants.¹²

Autres neurotransmetteurs impliqués

L'effet placebo analgésique ne semble pas reposer uniquement sur des endorphines. Dans certaines études pionnières de l'analgésie placebo postopératoire, cet effet n'était que partiellement supprimé suite à l'administration de naloxone.¹⁸ Par ailleurs, une analgésie placebo peut être annulée par la naloxone si elle est induite après un conditionnement avec administration d'opioïdes, mais pas si le conditionnement est effectué avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.¹⁹ Pour expliquer ces résultats, il a été proposé que la cholecystokinine, neurotransmetteur impliqué dans la nociception au niveau central, participe également à l'effet placebo.² De plus, une suggestion d'analgésie crée l'attente d'un soulagement² et cette attente pourrait être similaire à l'anticipation d'une récompense. Ce processus implique une activité des circuits dopaminergiques du cerveau, notamment au niveau du striatum et du noyau accumbens. Une libération de dopamine dans le noyau accumbens a pu être montrée par PET-scan pendant une analgésie placebo, avec une corrélation entre l'activité du neurotransmetteur et les effets psychophysiques rapportés par les participants.²⁰ De surcroît, il existe un lien entre la réponse des volontaires à une tâche impliquant une récompense monétaire et leur réponse à l'analgésie placebo.²⁰ Ces observations indiquent qu'une augmentation de dopamine induite par les attentes du sujet peut agir sur les relais de la nociception et atténuer la douleur perçue.

Par ailleurs, il a été démontré que les patients souffrant de la maladie de Parkinson pouvaient avoir une nette réduction de leurs symptômes moteurs (directement liés à un déficit de production de dopamine) suite à un traitement antiparkinsonien placebo, ce qui confirme que la libération de ce neurotransmetteur peut être modulée par l'administration d'une substance placebo.

VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE ET CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les bases neurobiologiques de l'effet placebo analgésique ont surtout été étudiées sur des volontaires sains. Les études par neuroimagerie d'analgésie placebo sur des patients souffrant de douleurs chroniques sont rares, et restent à être menées dans des populations soigneusement caractérisées. En effet, certains patients souffrant de douleurs chroniques présentent des modifications neuroanatomiques, notamment au niveau préfrontal, et il semble que ceci soit une conséquence de la douleur persistante.²¹ Une dysfonction frontale pourrait potentiellement contribuer au maintien de réponses douloureuses ou à une capacité diminuée à bénéficier de l'effet placebo analgésique. D'autre part, des différences interindividuelles dans la réponse aux opioïdes¹⁰ ou à la dopamine²² influencent également la capacité à bénéficier d'une analgésie placebo.

Cette variabilité interindividuelle a une importance clinique à la mesure de la contribution de l'effet placebo dans nos traitements. En effet, les attentes et croyances du patient peuvent recruter cet effet dans n'importe quelle circonstance de soin. Dès lors, si ce mécanisme, qui renforce le traitement pharmacologique, ne peut être activé pleinement, une majoration de l'antalgie médicamenteuse pourrait s'avérer nécessaire. Il est cependant important de noter que la plupart des patients peuvent répondre à une substance placebo dans certaines circonstances, et cette réponse n'a aucune valeur diagnostique quant à l'origine de la douleur.

Finalement, donner un médicament inactif pour recruter l'effet placebo analgésique en clinique, pratique courante dans une période plus paternaliste que la nôtre,⁵ comporte d'importants enjeux éthiques. Il est souvent considéré que cette pratique impliquerait de tromper le patient sur ce qui lui est prescrit et donc de le priver de son consentement éclairé. Cependant, une étude provocatrice a pu démontrer les bénéfices cliniques d'un tel traitement en respectant l'autonomie des patients.²³ Dans ce cas, la substance placebo a été présentée comme telle aux patients, accompagnée d'informations sur l'effet placebo, et sur le fait que celui-ci pouvait les soulager.²³ Ces résultats ouvrent des perspectives d'applications cliniques intéressantes qui méritent d'être approfondies.

CONCLUSIONS

L'effet placebo illustre la complexité des interactions entre mécanismes psychologiques et neurobiologiques. L'effet analgésique placebo repose sur l'induction d'attentes de soulagement chez le patient, ce qui entraîne l'activation d'aires cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de la douleur et dans l'anticipation d'une récompense. Ce phénomène a été associé à la libération d'endorphines et de dopamine. Cet effet antalgique n'est pas seulement induit par des traitements placebo (substances inertes ou pseudo-traitements physiques) mais peut également renforcer l'action bénéfique de tout traitement dans lequel le patient met sa confiance. L'administration de traitements placebo à l'insu du patient n'a pas de légitimité dans le contexte thérapeutique, à l'exception de son rôle de référence dans les essais cliniques. Par contre, l'effet placebo est un outil thérapeutique important quand il accroît l'efficacité d'un traitement spécifique. Le clinicien doit savoir se servir de ce puissant levier qui mobilise les ressources internes du patient pour accroître l'efficacité du traitement qu'il prescrit. Ceci passe par une bonne connaissance des attentes et des expériences antérieures du patient. ■



Implications pratiques

- > L'effet placebo analgésique est un phénomène biologique qui peut être recruté par le rituel médical et les suggestions des thérapeutes. Ceux-ci participent à créer des attentes de soulagement chez le patient, ou à l'inverse, peuvent neutraliser l'efficacité pharmacologique en renforçant la défiance du patient. Dès lors, il est important que les différents soignants d'un patient donnent un message cohérent quant à la prise en charge thérapeutique, et s'abstiennent de dénigrer sans bonnes raisons un traitement dans lequel le patient croit
- > L'effet placebo analgésique repose sur des circuits neuroanatomiques de régulation de la douleur, ainsi que sur des neurotransmetteurs comme les endorphines et la dopamine. Ceci permet de renforcer les effets de toute antalgie médicamenteuse
- > Des conditions cliniques impliquant une dégénérescence ou une perte de connectivité du cortex préfrontal peuvent altérer la capacité des patients à utiliser ce circuit et donc à bénéficier de l'effet placebo analgésique

Adresses

Dr Chantal Berna
Centre for functional magnetic resonance imaging
of the brain
Nuffield Department of anaesthetics
John Radcliffe Hospital
Oxford OX3 9DU
U.K.
cberna@fmrib.ox.ac.uk

Dr Yann Cojan
Pr Patrik Vuilleumier
Département de neurosciences
Faculté de médecine
CMU, 1211 Genève 4
yann.cojan@unige.ch
patrik.vuilleumier@unige.ch

Pr Jules Desmeules
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Centre multidisciplinaire de la douleur
HUG, 1211 Genève 14
jules.desmeules@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 ** Finnis DG, Kaptchuk TJ, Miller F, et al. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;375:686-95.
- 2 * Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:339-54.
- 3 * Price DD, Finnis DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-90.
- 4 * Berna C, Desmeules J. Cognitive and affective modulation of pain perception: Mechanisms of certain clinical approaches revealed by neurosciences. *Rev Med Suisse* 2009;5:1352-5.
- 5 Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955;159:1602-6.
- 6 Levine JD, Gordon NC, Smith R, et al. Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain* 1981;10:379-89.
- 7 Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-7.
- 8 Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309-38.
- 9 * Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91.
- 10 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-40.
- 11 Wager TD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303:1162-7.
- 12 Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009;63:533-43.
- 13 Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, et al. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009;326:404.
- 14 Krummenacher P, Candia V, Folkers G, et al. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010;148:368-74.
- 15 Benedetti F, Arduino C, Costa S, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006;121:133-44.
- 16 Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on (micro)-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-62.
- 17 Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proceedings of the National academy of sciences* 2007;104:11056-61.
- 18 Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, et al. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983;306:264-5.
- 19 Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999;19:484-94.
- 20 Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 2007;55:325-36.
- 21 * Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: Is chronic pain a disease? *J Pain* 2009;10:1113-20.
- 22 Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, et al. The anatomy of the mesolimbic reward system: A link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci* 2009;29:4882-7.
- 23 Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010;5:e15591.

* à lire
** à lire absolument