

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESE 2017/TOU3/2058

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

CINDY DAURES

**LES EFFETS DU PSYCHISME SUR LE CORPS HUMAIN ET LES EFFETS
PLACEBO**

Date de soutenance

2 Octobre 2017

Directeur de thèse : Gairin Jean-Edouard

JURY

Président : Gairin, Jean-Edouard

1er assesseur : Jouanjus, Emilie

2ème assesseur : Goudal, Philippe.

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
PEM. PERE D.	Pharmacognosie
Mme PORTHE G.	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

La thèse de pharmacie, qui représente la fin de mes 6 années d'études de pharmacie est l'aboutissement de toutes ces années d'études. C'est pourquoi, je tiens à remercier ceux qui m'ont soutenu.

Je tiens à remercier Jean-Edouard Gairin, pour m'avoir donné l'occasion de travailler sur ce sujet qui me tenait à cœur, ainsi que de m'avoir aidé tout au long du cheminement d'écriture de ma thèse grâce à ses conseils et propositions d'articles.

Je tiens également à remercier mon entourage, Jean pierre, qui m'a permis d'avoir un lieu serein afin de travailler correctement, ainsi que Brigitte et Philippe pour avoir pris du temps pour relire ma thèse. Mais aussi Xavier, de m'avoir soutenu tous les jours pour la terminer et m'aider à la peaufiner.

Table des matières

Table des matières6

- I. Le Placebo, une réalité scientifique10
 - A. Définition du médicament Placebo10
 - B. Définition de l'effet Placebo10
 - C. Définition de l'effet nocebo13
 - D. Histoire du Placebo13
 - 1. Origine du terme13
 - 2. Évolution du Placebo au cours du temps14
 - E. Utilisation du Placebo16
 - 1. Essai clinique17
 - 2. Comment étudier l'effet placebo :20
- II. Les expériences liées à l'effet placebo22
 - A. Expérience 1 : douleur / analgésie placebo22
 - 1. Douleur et antalgiques opiacés, expérience de John Levin22
 - 2. Le rôle des systèmes de dopamine et d'opioïde dans l'analgésie placebo.25
 - B. Expérience 2 : La méditation de pleine conscience réduit la douleur34
 - C. Expérience 3 : Le rôle de la dopamine dans l'effet placebo :37
 - 1. Maladie de Parkinson et dopamine37
 - 2. Expériences : effet placebo et maladie de Parkinson37
 - 3. Expérience : étude de Benedetti et al (2003a)43
 - D. Expériences 4 : pour aller plus loin44
 - 1. Médicament reçu de façon ouverte/fermée44
 - 2. Effet nocebo : Étude sur l'hypertrophie bénigne de la prostate traité avec finastéride.45
- III. Mécanismes de l'effet placebo46
 - A. Les facteurs psychologiques46
 - 1. L'attente46
 - 2. Comportement46
 - 3. Subjectivité46
 - B. Les facteurs environnementaux47
 - 1. Le comportement du soignant47
 - 2. Le comportement de l'entourage47
 - 3. L'historique médical du patient:47
 - C. L'effet placebo et le système immunitaire :47
 - 1. Stress aigu47

2. Stress chronique48
 3. Lien entre le système nerveux, système endocrinien et le système immunitaire et l'effet placebo49
- D. Le conditionnement50
1. Le conditionnement Pavlovien50
 2. Le conditionnement instrumental52
- E. La génétique et l'effet placebo.52
1. L'exemple du gène COMT53
 2. Expérience MAO-A64
 3. Le gène DRD364

Tables des figures

Figure 1 : Effet placebo et effets spécifiques [4].	12
Figure 2 : Modulation du message nerveux de la douleur [26]	23
Figure 3 : Procédure expérimentale. Test de sensibilité à la douleur via la chaleur (jour 1), test de préférence de lieu (CPP) (jour 2), test de plaque chauffante (HPT) (jour 3), séances de conditionnement (jours 4-9), test CPP 2 (jour 10), HPT 2 (Jour 11).[11]	27
Figure 4 : La valeur du coefficient HPWL a révélé la réponse relative de la douleur à une forte douleur après les Chambres 1 et 2.[11]	29
Figure 5 : Effet du conditionnement de placebo et de l'administration d'antagonistes sur la tyrosine hydroxylase (TH) dans la zone tegmentaire ventrale (VTA) et l'expression de c-Fos dans le cortex cingulaire antérieur (ACC).[11]	31
Figure 6 : Réseau neuronal impliqué dans l'analgésie placebo et l'hyperalgésie nocebo.	33
Figure 7 : Répartition des groupes en fonction du pourcentage de chance de recevoir « la lévodopa ».[13]	39
Figure 8 : Réponse clinique au placebo.[13]	40
Figure 9 : Image du PET[13].	41
Figure 10 : Taux de dopamine sécrété en fonction du groupe [13]	41
Figure 11 : effet du stress sur l'organisme [17]	48
Figure 12 : expérience de Pavlov qui consistait à ce qu'on présente un plat de viande à un chien, et la vue de l'aliment le faisait saliver. Il s'agit là d'un stimulus et d'une réponse «inconditionnels», le chien n'a pas été conditionné au préalable pour saliver. Mais, si on fait sonner une cloche à chaque fois que l'on apporte l'aliment au chien, celui-ci finit par associer ce stimulus à la satisfaction de son appétit. Il suffit ensuite de sonner la cloche pour que le chien se mette à saliver : il a acquis ce que Pavlov appelle un «réflexe conditionnel». [Libre].....	50
Figure 13 : Gènes candidats au placebome. [21]	52
Figure 14 : Schéma de dégradation de la Dopamine [libre].....	53
Figure 15 : gène COMT [22].....	54
Figure 16 : Caractérisation génétique des patients [24]	58
Figure 17 : Amélioration en fonction du génotype (24).....	58
Figure 18: Résultats de l'étude en fonction du génotype des patients et de leur groupe placebo.[24]	59
Figure 19 : Soulagement des symptômes en fonction du groupe placebo ou non et du génotype des patients.(24)	60
Figure 20 : Analyse du récepteur pour la dopamine[21]	63

Introduction

L'effet placebo est utilisé depuis de nombreux siècles. Cependant, les explications scientifiques de ses mécanismes d'action n'ont commencé réellement qu'à partir des années 1900. Les études spécifiques au placebo se sont enchaînées au fil des années, puis l'utilisation du placebo est devenue une part obligatoire des études cliniques contrôlées.

Bien que l'effet placebo ait longtemps été considéré comme une nuisance et que de nombreuses controverses aient existé, il représente aujourd'hui un véritable champ de recherche, puisqu'en réalité il n'existe pas un seul, mais de nombreux effets placebo, avec différents mécanismes et dans différents systèmes, conditions médicales et interventions thérapeutiques. Par exemple, les mécanismes cérébraux de l'attente, l'anxiété et la récompense sont tous impliqués, ainsi que l'apprentissage, tels que le conditionnement pavlovien, et l'apprentissage social. Il existe également des gènes impliqués dans la réponse au placebo, dont un gène en particulier réellement étudié : la COMT.

Les modèles les plus productifs pour mieux comprendre la neurobiologie de l'effet placebo sont la douleur et la maladie de Parkinson. Dans ces conditions médicales, les réseaux neuronaux impliqués ont été identifiés : c'est-à-dire le réseau modulateur opioïde-dopaminergique.

Premièrement, comme l'effet placebo est fondamentalement un effet de contexte psychosocial, ces données indiquent que différents stimuli sociaux, tels que les mots et les rituels de l'acte thérapeutique, peuvent changer la chimie et les circuits du cerveau du patient. Deuxièmement, les mécanismes qui sont activés par les placebos sont les mêmes que ceux activés par les médicaments. Troisièmement, si le fonctionnement préfrontal est altéré (démence type Alzheimer), ou si les neurones sont trop détruits (Parkinson) les réponses placebo sont réduites voire inexistantes.

L'effet placebo est en réalité très utilisé dans la pratique clinique courante, et doit être considéré comme un traitement supplémentaire, permettant de soulager le malade sans lui apporter d'effets secondaires.

I. Le Placebo, une réalité scientifique

A. Définition du médicament Placebo

Un médicament placebo est une préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique, dit «effet placebo». Les placebos revêtent l'apparence d'une préparation médicamenteuse ordinaire : comprimé, pilule, cachet, gélule, potion, etc., et sont administrés de la même manière que les médicaments contenant un principe actif (voie orale, injectable etc.).[1]

B. Définition de l'effet Placebo

L'effet placebo s'explique par un mécanisme d'autosuggestion, capable de soulager les symptômes ressentis par un individu suite à la production de différentes molécules produites par le cerveau. Ainsi, lorsqu'un patient est convaincu par son thérapeute de l'utilité du traitement prescrit, il peut en ressentir les bienfaits après avoir reçu - à son insu - un médicament ne contenant aucun principe actif. [2]

L'efficacité d'un placebo semble liée à divers facteurs, tels le mode d'administration (par voie orale, par injection), l'aspect protocolaire, par exemple après un long entretien avec un médecin. Si celui-ci sait être convaincant, et chaleureux, le patient aura plus de chance de ressentir les effets bénéfiques du placebo. D'autres facteurs peuvent aussi jouer comme le prix du produit qui en renforce la crédibilité lors d'un prix élevé, le conditionnement psychologique du patient à la médecine mais aussi l'aspect génétique.

En principe, les médecins ne prescrivent pas de placebos, pour des raisons éthiques : ce serait «tromper» le malade, et les médicaments placebos sont utilisés lors des essais cliniques afin de démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament. Cependant, de nombreux médicaments ne possèdent pas de principe actif et sont tout de même utilisés et appréciés par les patients. De plus, tous les médicaments qui contiennent un principe actif doivent une partie de leur efficacité grâce à un effet placebo entre autre.

Les substances inertes, telles que la solution saline, ont longtemps été utilisées dans les essais cliniques et les protocoles randomisés en double aveugle pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies, par exemple de nouveaux agents pharmacologiques. Bien que les substances inertes soient d'une grande validité dans le cadre de l'essai clinique, les expérimentateurs cliniques ont toujours attiré leur attention sur la substance inerte elle-même, ce qui la détourne de la signification réelle du placebo. Le placebo n'est pas seulement la substance inerte, mais plutôt son administration dans un ensemble de stimuli sensoriels et sociaux qui indiquent au patient qu'un traitement bénéfique est administré. Si l'attention portée à la substance inerte est correcte dans les essais cliniques pragmatiques, dont le seul but est de voir si les médicaments sont meilleurs que les placebos, cela ne contribue certainement pas à comprendre ce qu'est un placebo.

Un effet placebo réel est un phénomène psychobiologique se produisant dans le cerveau du patient après l'administration d'une substance inerte, ou d'un traitement physique tel qu'une chirurgie simulée, ainsi que des suggestions verbales d'intérêt clinique. Par conséquent, l'effet qui suit l'administration d'un placebo ne peut pas être attribuable à la seule substance inerte. Au lieu de cela, l'effet est dû au contexte psychosocial qui entoure la substance inerte et le patient. En ce sens, pour le clinicien et le neurobiologiste, le terme «effet placebo» a des significations différentes. Alors que le premier s'intéresse à toute amélioration qui peut se produire dans le groupe de patients qui prennent la substance inerte, quelle que soit son origine, ce dernier s'intéresse seulement à l'amélioration qui découle des processus actifs se produisant dans le cerveau du patient.

En fait, l'amélioration ou non des patients qui reçoivent un placebo peut être attribuée à une vaste gamme de facteurs qui ne sont pas liés à l'effet placebo, et qui peuvent biaiser les résultats lors d'une recherche sur l'effet placebo, tels que :

- L'évolution naturelle de la maladie, celle-ci comprend [3] :

- l'amélioration spontanée : lors d'un rhume par exemple, une semaine suffit pour guérir, et si on n'en tient pas compte lors de l'expérience, on peut induire en erreur les résultats finaux.
- la fluctuation de symptômes : dans une maladie chronique, l'amélioration des symptômes est très fluctuante d'un jour à l'autre.

- la régression à la moyenne : un phénomène statistique dû aux biais de sélection des patients.
- L'accoutumance à une substance : par exemple avec les morphiniques, où une diminution de l'efficacité peut se faire ressentir au bout de quelques temps et qui est due à l'accoutumance de l'organisme au produit.

-Traitements supplémentaires : ils peuvent modifier les réponses aux placebos, interagir avec les traitements mis en place pendant l'étude, etc.

- Les biais dus aux patients sélectionnés pour l'étude :

- Ne pas vouloir vexer le médecin vis à vis de la thérapeutique qu'il a proposée et minimiser les symptômes ressentis.
- Changement de comportement dû au fait de se sentir observé.

Il en existe encore beaucoup d'autres.

Dans les essais cliniques comparant le nouveau médicament au placebo, les expérimentateurs sont intéressés par l'amélioration quelle qu'en soit sa cause, car ils ont seulement besoin d'établir si les patients qui prennent le vrai traitement, connaissent une véritable amélioration face au placebo. Cette approche donne des résultats fructueux dans les essais cliniques. Cependant, pour étudier l'effet placebo, il est fondamental de savoir séparer cet effet, avec tous les autres effets spécifiques au patient, à la maladie, etc. [4]

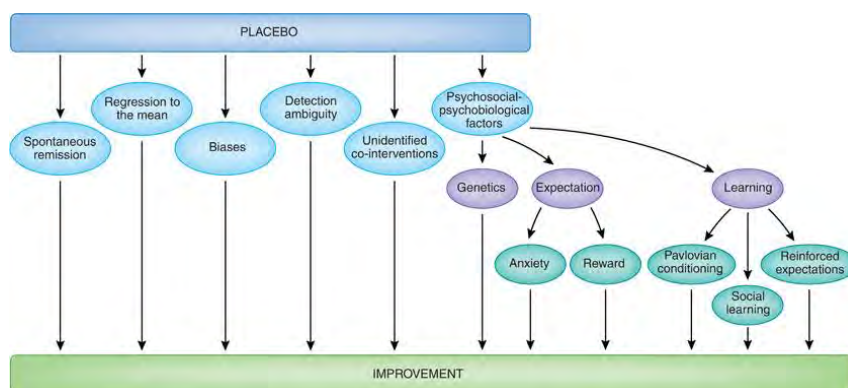


Figure 1 : Effet placebo et effets spécifiques [4].

C. Définition de l'effet nocebo

Apparition d'effets indésirables, d'origine psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets, ou d'une situation. L'effet nocebo est lui aussi lié à différents facteurs qui sont les mêmes que les facteurs induisant un effet placebo.

D. Histoire du Placebo

1. Origine du terme

Le terme placebo provient du verbe latin «*placere*» et signifie «*je plairai*». Ce terme apparaît pour la première fois à la fin du XIII^e siècle au sein de l'église romaine catholique, dans le 9^{ème} verset du psaume 116, dédié au culte des morts et chanté en latin. Celui-ci commençait par la phrase «*Placebo Domino in regione vivorum* », et fut traduit par «*je plirai au Seigneur dans le pays des vivants* ». Lorsque des pleureurs et pleureuses chantaient ce psaume à l'église, le terme placebo servit à désigner ces acteurs, qui pleuraient pour de faux. C'est ainsi qu'au fil des siècles, le mot placebo fut associé à l'idée de faux. [5]

Au XIV^e siècle, il prend le sens de flatteur et vantard et il n'apparaîtra sous son sens médical actuel qu'au XVI^e siècle en Angleterre, dans la seconde édition du *Mot herby's New Medical Dictionary* (1785), où il est défini comme «*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, c'est le Dictionnaire médical Hooper qui indique que «*placebo est un qualificatif qui s'applique à toute médication prescrite davantage pour satisfaire le patient que pour lui être utile* ». Cette définition va persister hors de France, où toutes les grandes œuvres de synthèse des connaissances médicales et les ouvrages du XIX^e siècle ont ignoré ce terme. La première définition du terme dans le sens médical que nous connaissons aujourd'hui n'apparaît en France qu'en 1958 dans le *Dictionnaire des Termes Techniques de Médecine* de Marcel Garnier & Valery Delamare: «*une préparation pharmaceutique (pilule, cachet, potion, etc....) dépourvue de tout principe actif et ne contenant que des produits inertes* ».

2. Évolution du Placebo au cours du temps

L'effet placebo est présent dans le milieu médical depuis les débuts de la médecine, il n'a cependant été étudié que très tard scientifiquement.

Au XVI^e avant J.C., les Égyptiens ont dressé une liste de 842 dont 700 étaient reconnues comme de véritables médicaments, et les 100 autres comme des médicaments n'ayant aucune action véritable. Grâce au papyrus Ebers, il nous a été permis de constater que les médicaments placebos étaient déjà utilisés à cette époque afin de soulager les symptômes des malades.

L'effet placebo a ensuite été étudié entre autre, par un médecin suisse nommé Paracelse au XVI^e siècle. Celui-ci remarquait qu'une consultation avec un thérapeute suffisait souvent pour améliorer au moins légèrement la santé des patients selon ses dires : «L'esprit est maître dans le processus de guérison, l'imagination en est l'instrument.». Ces travaux démontraient que la simple action de mimer un acte médical ou thérapeutique favorisait la diminution des symptômes.

Au fil des siècles, l'effet placebo a été utilisé par différents médecins :

En 1779 Franz Anton Mesmer publie *«Mémoire sur la découverte du magnétisme animal»*. Ce médecin autrichien, soignait par une nouvelle méthode qu'il avait mise au point. Il partait du principe que tout homme était capable de guérir d'autres personnes grâce à un fluide naturel: «le magnétisme animal», qu'on pourrait comparer de nos jours aux «magnétiseur». Le 5 mai 1784, Louis XVI créa une commission, qui avait pour but d'examiner scientifiquement la méthode de Mesmer. Benjamin Franklin et Antoine Lavoisier membres de cette commission, utilisèrent à cette occasion, un «placebo d'arbre magnétisé» sans expliquer aux patients qu'en réalité ce n'était qu'un placebo et qu'il n'était pas réellement «magnétisé». La conclusion du rapport était: *«Ayant enfin démontré par des expériences décisives que l'imagination sans magnétisme produit des convulsions et que le magnétisme sans imagination ne produit rien, rien ne prouve l'existence du fluide magnétique animal.»*

Les expérimentations ne s'arrêtèrent pas là et en 1795, le médecin américain Elisha Perkin invente un nouveau procédé permettant de soigner les patients de différentes pathologies. Il utilisait deux baguettes en métal : l'une en cuivre, l'autre en fer, reliées

l'une à l'autre par leurs extrémités. Il appelait ça, les «tracteurs de Perkins». Le médecin passait les baguettes sur les zones malades du corps, afin de diminuer l'inflammation et les symptômes douloureux. Le médecin épidémiologiste John Haygarth répète les mêmes expériences de Perkins sur des malades mais cette fois-ci avec des baguettes métalliques type tracteurs de Perkins et des baguettes en bois simple, dénué «d'effet pharmacologique». Il a tenté cette expérience afin de vérifier si la guérison des malades provient des tracteurs de Perkins ou du psychisme des patients entre autre. Il obtient des résultats identiques avec les deux types de baguettes. Haygarth en déduit donc que le psychisme des patients, uniquement, les aidait à aller mieux. Il décrit l'effet placebo dans un ouvrage en 1800 qu'il intitule «*De la curieuse influence de l'imagination sur les fonctions du corps humain.*» Et il en conclut que «De ceci nous apprenons une importante leçon de médecine : la merveilleuse et puissante influence des passions de l'esprit sur l'état et les troubles du corps. Cela est trop souvent négligé dans le traitement des maladies.»

En 1834, Armand Trousseau, est le premier à administrer des placebos à des patients hospitalisés dans son service de l'Hôtel-Dieu (à Paris). Le médecin voulait se faire une idée sur les vertus thérapeutiques réelles des granules homéopathiques créées par Samuel Hahnemann en 1796. Il confectionna des pilules à base d'amidon ou de mie de pain, et les donna à ses patients en leur disant qu'ils prenaient des médicaments spécifiques à leur pathologie. Il constata que l'état de certains patients fut amélioré par cette préparation inerte. Il en conclut donc que : «*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.*»

En 1834, un médecin français, Pierre-Charles Louis, s'intéresse à la recherche clinique et propose une méthode pour comparer des produits entre eux. Il dit : «*Afin de nous assurer de la supériorité d'un traitement sur d'autres, quelle que soit la maladie et en tenant compte des circonstances différentes d'âge, de sexe et de constitution, il ne fait aucun doute que nous devons nous demander si, dans ces circonstances, le nombre d'individus qui sont guéris par un procédé est supérieur au nombre de guérisons obtenues par l'emploi d'un autre. Une fois encore, il est nécessaire d'effectuer un calcul. C'est en grande partie en raison de l'utilisation rare*

ou inexistante qui a été faite jusqu'à présent de cette méthode que la science de la thérapeutique continue à être aussi incertaine.»

D'autres chercheurs et médecins ont continué à étudier des méthodes afin de comparer de nouveaux médicaments entre eux et au début du XXe siècle apparaît l'essai clinique contrôlé, où la méthode consiste à évaluer l'efficacité d'un traitement en le comparant à une substance inerte.

Dans les 1940, un statisticien, Austin Bradford Hill systématise l'usage du double aveugle dans les études cliniques, et met en place la randomisation par tirage au sort des malades. Dans les études cliniques, la comparaison du médicament par rapport à une substance placebo sert donc à écarter l'effet non spécifique du nouveau traitement afin de n'en obtenir que l'effet spécifique et d'être sûr que les effets positifs proviennent du nouveau médicament.

En 1955, le médecin au cours de la seconde guerre mondiale, fit des expériences sur les blessés de guerre. Ce médecin, anesthésiste, injecta aux blessés une solution saline car les stocks de morphine étaient épuisés. Et fit croire aux patients qu'ils prenaient toujours de la morphine. Les patients se sentant soulagé après l'injection de la solution saline, le médecin établit un protocole expérimental en double aveugle (morphine ou sérum physiologique) afin d'étudier l'effet placebo sur la douleur. Ce médecin a, par la suite, énormément travaillé sur l'effet placebo, et, depuis, de nombreuses études sont sorties, avec un certain nombre d'entre elles focalisées sur l'effet placebo uniquement.

E. Utilisation du Placebo

Le médicament placebo est couramment utilisé dans la médecine moderne. Il peut être prescrit à un patient à son insu, étant donné qu'un certain nombre de traitements en pharmacie ne contiennent aucun principe actif. Il est également indispensable dans un essai clinique qui vise à vérifier l'efficacité d'un médicament grâce à un traitement en aveugle (le patient ignore ce qu'on lui administre) ou en double-aveugle (le médecin et le patient ne savent pas qui prend quoi). Si le principe actif n'est pas jugé plus efficace que le placebo, il ne reçoit pas, en général, d'autorisation de mise sur le marché.

1. Essai clinique [6]

Il existe différentes sortes d'études, afin d'étudier un médicament :

-Il y a les études descriptives (Études transversales) :

Les personnes malades agissent comme à leur habitude, vont se rendre chez leur médecin afin que celui-ci leur donne un traitement etc. C'est une fois que toute la prise en charge a été réalisée que les investigateurs interviennent afin de récupérer les informations.

Ces études n'ont qu'un intérêt limité, puisqu'elles permettent uniquement de reconsidérer l'intérêt d'un médicament.

- Études analytiques (Études d'observation de cohortes ou de cas témoins) :

Donc le but est de déterminer le rôle d'un ou de plusieurs facteurs dans l'étiologie ou le pronostic d'une maladie.

- Études expérimentales (essais cliniques)

Les essais cliniques correspondent à des expérimentations d'un nouveau médicament ou d'un nouveau procédé de diagnostic ou de traitement effectué avant sa mise sur le marché, mais aussi lorsque l'on veut donner une nouvelle indication à un médicament déjà sur le marché.

Un essai thérapeutique a pour but de préciser si un médicament donné est plus efficace que le ou les médicaments de référence pour la maladie concernée et si le bénéfice apporté par ce médicament sur une pathologie est supérieur aux risques.

Après des études biochimiques, puis des études menées sur des cultures de tissu ou par expérimentation sur des animaux de laboratoire, l'essai fait appel à des humains volontaires et se déroule en plusieurs étapes :

Phase I

À ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains, sous strict contrôle médical. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.

Phase II

Les essais sont réalisés sur des patients. Leurs objectifs sont de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.

Phase III

Menés sur de larges populations de patients, les essais cliniques permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (s'il existe) ou bien à un placebo.

On suit de plus en plus souvent un protocole utilisant la méthode des essais randomisés, c'est à dire que les personnes sélectionnées sont réparties au hasard en deux groupes: un groupe reçoit le médicament à tester, l'autre groupe, soit le groupe témoin reçoit le médicament de référence ou le placebo présenté sous la même forme que le médicament à tester. L'essai est réalisé soit en simple aveugle, c'est à dire que seul le malade ignore s'il a reçu le médicament à tester ou le placebo. Soit, le plus souvent, en double aveugle c'est à dire que ni le malade ni le médecin ne savent qui a reçu quoi. Cela permet d'écarter des comportements du médecin pouvant influencer le patient en fonction de s'il reçoit le médicament ou non. En fin de test, est révélé quel groupe a pris le placebo, quel groupe a pris le médicament et les résultats sont comparés en termes d'efficacité et de tolérance et soumis à une analyse statistique de leur validité.

Consentement du patient [7]:

Les essais thérapeutiques sont basés sur le volontariat : toute personne, avant d'y être incluse, reçoit une information orale et écrite sur les buts, les conditions et les éventuels inconvénients de l'essai et doit donner par écrit son «consentement éclairé». De plus, elle a le droit de suspendre unilatéralement sa participation à n'importe quel moment au cours du test.

L'inclusion d'une personne dans un essai clinique se déroule en trois temps :

- L'information : le médecin doit lui livrer une information complète, avec tous les aspects de la recherche qui doivent être abordés. Le médecin doit veiller à ce que la personne comprenne bien tous ces aspects là. Ensuite, un livret comprenant toutes les informations nécessaires est remis au patient

- La réflexion

- La décision : Après s'être assuré au préalable que la personne possède toutes les facultés pour comprendre, le médecin récupère sa décision finale. La preuve du consentement du patient est la signature du patient à la fin du livret qui lui a été remis. On lui donnera ensuite une carte de participation regroupant toutes les informations nécessaires.

Les Comités de protection des personnes (CPP) donnent leur avis sur les conditions de validité des recherches. Ils assurent la protection des personnes, le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sur sa qualité méthodologique.

L'avis favorable d'un CPP est indispensable, en plus de l'autorisation de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), pour pouvoir commencer une recherche.

Phase IV

Les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de Phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables non détectés durant les phases précédentes, et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques. C'est là qu'intervient la pharmacovigilance (activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires -en particulier les effets indésirables- résultant de l'utilisation des médicaments).

2. Comment étudier l'effet placebo :

Dans les années 1960, des chercheurs ont démontré que les études précédemment effectuées sans utiliser un groupe « contrôle » ne prenant pas de médicament ou pas de placebo, donnaient des études biaisées. Il n'est pas possible d'affirmer que l'effet observé après la prise d'un placebo soit réellement dû au placebo.

Pour étudier l'effet placebo, il faudrait systématiquement mettre en place un groupe « témoin » ne recevant aucun traitement afin de déterminer si le changement provient réellement de l'effet placebo ou de n'importe quels autres facteurs. [8]

La nécessité d'un groupe ne recevant aucun traitement a été reprise dans *Placebo. Theory, Research and Mechanisms*. Robert Rosenthal, professeur de psychologie expérimentale à Harvard (surtout connu pour ses études sur « l'effet Pygmalion »), écrit que l'on ne peut mesurer l'effet placebo sans l'aide d'un essai randomisé comportant un groupe contrôle sans placebo : *« Imaginons un essai destiné à évaluer une nouvelle procédure thérapeutique. Nous allons assigner par tirage au sort les patients, clients ou étudiants à l'un des trois groupes suivants : T (nouveau traitement), P (placebo), O (état initial ou conditions de base). [...] La comparaison P-O indique dans quelle mesure le placebo est supérieur à l'état de base (par exemple, le traitement habituel avant l'élaboration du nouveau traitement). C'est cette comparaison qui rend compte de l'effet placebo. »*

Les patients sur liste d'attente (groupe « non traité ») peuvent bénéficier d'un « effet placebo », puisqu'ils sont en contact avec du personnel soignant, qu'ils sont suivis etc. Le groupe « non traité » est donc une mesure de référence avec un « effet placebo » minimisé par rapport à celui observé dans le groupe traité par placebo.

En tenant compte de toutes ces considérations, cette étude ne porte que sur une partie de l'amélioration qui peut avoir lieu dans le groupe placebo d'un essai clinique, c'est-à-dire l'amélioration due à des processus actifs dans le cerveau du patient (l'effet placebo réel). Il est possible d'exclure d'autres phénomènes en utilisant l'approche méthodologique appropriée. Par exemple, pour exclure la rémission

spontanée, le groupe placebo doit être comparé à un groupe sans traitement, ce qui nous donne des informations sur l'histoire naturelle de la maladie. De même, pour éliminer les biais, tels que ceux qui peuvent se produire dans des symptômes subjectifs tels que la douleur, des mesures de résultats objectives doivent être évaluées. Du point de vue méthodologique, la recherche par placebo n'est pas facile à réaliser, car elle exige des protocoles expérimentaux rigoureux et de nombreux groupes témoins.

II. Les expériences liées à l'effet placebo

A. Expérience 1 : douleur / analgésie placebo

Différentes expériences ont été menées depuis les années 1950 sur l'antalgie de l'effet placebo, une des premières expériences décrite est celle de John Levin. D'autres ont été faites jusqu'à récemment, décrivant plus en détails les actions de l'effet placebo lors de la douleur.

1. Douleur et antalgiques opiacés, expérience de John Levin [9]

Pendant cette expérience, un placebo antalgique était donné à chaque personne à qui on avait retiré une dent de sagesse. Puis ces personnes ont été randomisées en deux groupes:

- Dans le 1er groupe, les patients recevaient de la naloxone, après avoir pris au préalable le placebo antalgique. Cette molécule est un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste. La naloxone antagonise donc les effets des morphinomimétiques (dépression respiratoire, myosis, analgésie). Administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres. [10]

Celle-ci est utilisée dans la prise en charge de:

- La confirmation de non-dépendance aux opiacés chez les toxicomanes sevrés.
- La dépression respiratoire secondaire à un dosage trop élevé de morphinomimétiques.
- Le diagnostic différentiel des comas toxiques.
- En association avec la buprénorphine, la naloxone est utilisée dans la prise en charge de dépendances aux opiacés.

C'est donc une substance qui bloque les récepteurs aux endorphines.

- Dans le 2ème groupe, les patients recevaient du placebo de naloxone.

Résultats:

Les sujets qui répondaient au placebo d'antalgique n'étaient plus soulagés lorsqu'ils prenaient de la naloxone. Alors que ceux qui avaient le placebo de naloxone continuaient à être soulagés par le placebo antalgique.

Conclusion

Il existe 3 types de récepteurs opioïdes :

- Récepteurs μ (mu) : morphine, buprenorphine (agoniste partiel), naloxone et naltrexone (antagonistes).
- Récepteurs (kappa) : leurs stimulus physiologiques est la dynorphine A
- Récepteurs (delta) : leurs stimulus physiologiques est l'enképhaline

L'enképhaline, l'endorphine et la dynorphine sont les ligands physiologiques de ces récepteurs opioïdes. Les substances agonistes des récepteurs opioïdes peuvent exercer un effet analgésique en étant soit :

- Agonistes complets : stimulent les 3 types de récepteurs.
- Agonistes partiels : stimulent 1 ou plusieurs des trois types de récepteurs mu, kappa et delta
- Agonistes – Antagonistes : agoniste pour un type antagoniste pour l'autre.

Le placebo d'antalgique fonctionne grâce à la fabrication/sécrétion/activation du système opioïde de l'organisme. Et la naloxone bloque les récepteurs aux endorphines, en empêchant celle-ci de se fixer dessus.



Figure 2 : Modulation du message nerveux de la douleur [26]

De plus, des études ont montré qu'un des effets nocebo produit suite à la prise d'un «placebo opioïde» pouvait induire une dépression respiratoire et une diminution du

rythme cardiaque. Mais cet effet peut être inversé par la naloxone, ce qui démontre l'implication des mécanismes d'opioïdes endogènes et donc en partie de l'effet placebo sur d'autres processus physiologiques, telles que les voies respiratoires et la fonction cardiovasculaire et non pas uniquement sur la douleur.

Par la suite, de nombreuses études, notamment en imagerie fonctionnelle, ont montré que lorsqu'on donne un placebo opioïde, on active les régions du cerveau qui sont riches en récepteurs aux opiacés.

En revanche, lorsqu'on conditionne les sujets à répondre à un antalgique autre que les opiacés (aspirine ou autre produit antalgique), bloquer les endorphines ne bloquera pas l'action. Ce sont bien des substances qui sont fabriquées par l'organisme qui sont des médiateurs.

Comme nous l'avons vu dans l'expérience précédemment citée, le système opioïde est impliqué dans l'analgésie placebo. Le rôle des récepteurs mu opiacés dans l'analgésie placebo a été confirmé grâce à la technique de neuro-imagerie.

Depuis ces premières études, les chercheurs ont également soulevé la possibilité que l'analgésie induite par le placebo ne soit pas exclusivement opioïdergique. Ils se sont rendu compte que lorsqu'on utilisait un placebo antalgique chez des sujets conditionnés au préalable avec des médicaments antalgiques non stéroïdien (l'expérience s'est faite avec du kétorolac), la naloxone ne bloquait que partiellement l'effet antalgique du placebo. Prouvant que le système opioïde endogène n'est pas le seul système à se mettre en place pour combattre la douleur lors de la prise d'un placebo.

Scott et al. ont utilisé et tenté une expérience qui implique le système opioïde et dopaminergique. Ils ont montré que les deux voies ont été activées après la prise de placebo et que des niveaux plus élevés d'activation des récepteurs de la dopamine ont été observés chez les personnes ayant des réponses placebo plus élevées.

À l'inverse, ils ont constaté que les personnes qui ont déclaré une augmentation de la douleur avaient un système dopaminergique et opioïde réduit.

2. Le rôle des systèmes de dopamine et d'opioïde dans l'analgésie placebo. [11]

Cette expérience comporte deux tests : un testant le conditionnement et un autre l'antalgie due à l'effet placebo. Nous nous pencherons surtout sur celle-ci.

Introduction :

Plusieurs études ont montré que l'activité cérébrale dans certaines régions associées au traitement de la douleur et à la modulation de la douleur (par exemple, le cortex frontal, le cortex cingulaire, l'insula) est modifiée en raison de l'attente ou de l'analgésie dues au conditionnement placebo par un mécanisme opioïde ou non.

La tyrosine hydroxylase (TH) est une enzyme qui catalyse l'acide aminé L-tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), un précurseur de la dopamine.

C-Fos est utilisé comme indicateur de la réponse neuronale à la douleur.

Dans cette étude, ont été examinées l'expression de TH dans la zone tegmentale ventrale (VTA) et celle de c-Fos dans le cortex cingulaire antérieur (ACC) en utilisant l'immunohistochimie.

Dans les études humaines, les instructions verbales et les évaluations subjectives sont importantes pour induire et mesurer le phénomène, et les mécanismes de l'analgésie placebo peuvent différer en raison de la maladie, des conditions physiques et émotionnelles, des interventions thérapeutiques, de l'environnement médical et de la manière dont le placebo est induit.

Cependant, il est généralement difficile de contrôler ces facteurs cognitifs dans les études humaines car ils incluent énormément d'éléments tels que le contexte, les croyances, la culture, les expériences antérieures, les préjugés, les attentes, etc.

Le modèle animal présente des avantages par rapport aux études humaines en ce qui concerne le contrôle de l'expérience antérieure et des facteurs environnementaux, l'administration de médicaments, les lésions cérébrales ou la modification génétique et les différentes mesures chimiques dans le cerveau entre autre.

Les modèles animaux existants utilisent des paradigmes de conditionnement pavloviens (par exemple, l'injection d'un médicament analgésique comme condition de conditionnement) et mesurent les réponses comportementales de la douleur.

Méthode :

Pour l'expérience, les rats ont été divisés en quatre groupes:

- le groupe témoin,
- Placebo,
- Placebo + Naloxone
- Placebo + Halopéridol.

Pour l'expérience, ont été utilisés des rats mâles adultes (n = 82) en bonne santé, du même âge etc.

On a testé les rats au préalable, et ont été exclus ceux qui étaient hypersensibles ou hyposensibles à la douleur thermique.

L'analgésie placebo a été induite dans les trois groupes placebo (placebo, P + N et P + H). L'administration de la naloxone ou de l'halopéridol a été effectuée par injection intra-péritonéale à une concentration de 5 et 0,02 mg / kg, respectivement.

Les animaux des groupes placebo et témoin ont reçu une injection saline au lieu d'une injection d'antagoniste.

Appareil

L'appareil avait trois compartiments Les trois compartiments ont été divisés avec des portes à guillotine actionnées manuellement. La salle 1 comporte des murs à rayures horizontales noir et blanc et un plancher noir doux. La salle 2 a des murs noirs avec un sol noir rugueux. Le centre avait des murs blancs avec un plancher en forme de barre de fil. L'ensemble de l'appareil a été recouvert par un rideau noir et maintenu à température ambiante (25°C) au cours des expériences.

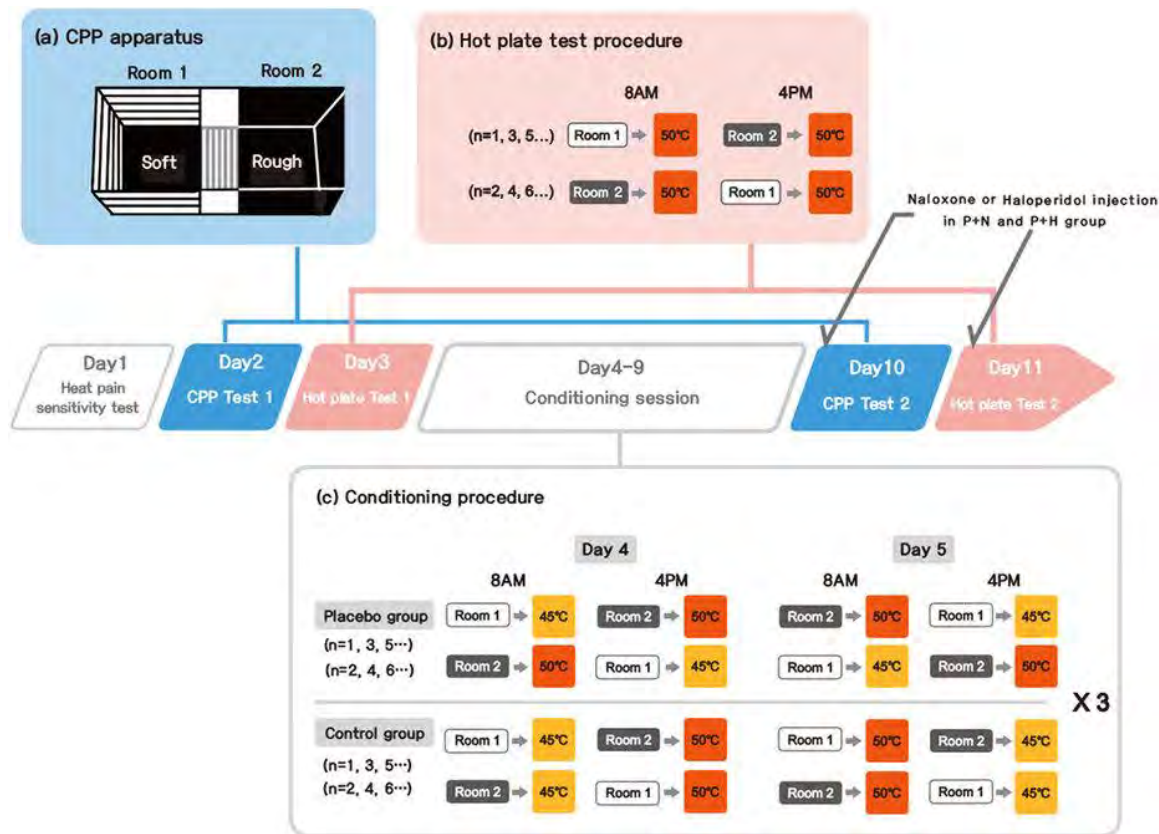


Figure 3 : Procédure expérimentale. Test de sensibilité à la douleur via la chaleur (jour 1), test de préférence de lieu (CPP) (jour 2), test de plaque chauffante (HPT) (jour 3), séances de conditionnement (jours 4-9), test CPP 2 (jour 10), HPT 2 (Jour 11).[11]

Au cours du test CPP, les portes ont été soulevées à 10 cm au-dessus du sol, et les rats ont exploré l'appareil CPP pendant 15 minutes. Ce test a mesuré les préférences des rats pour les salles 1 et 2. (b) Les HPT ont été effectués pour mesurer l'effet analgésique du placebo. Les rats ont été exposés à un stimulus à 50°C pendant 1 min après avoir été exposés aux Chambres 1 et 2 pendant 15 minutes. La procédure était identique pour chacun des quatre groupes, et les latences de retrait de patte arrière (HPWL) ont été mesurées. (c) Les portes de la guillotine ont été fermées pendant les séances de conditionnement.

Les rats ont été localisés dans la salle 1 ou la salle 2 pendant 15 minutes et ont été exposés à 45°C ou 50°C pendant 1 min (2 séances par jour pendant 6 jours). Comme les résultats du test CPP 1 ont montré que les rats préféraient la chambre 2 à la chambre 1, la chambre 1 était choisie comme chambre non préférée et jumelée à une douleur de bas niveau et la chambre 2 était jumelée à une forte douleur dans les groupes placebo (placebo, Placebo + Naloxone [P + N], Placebo + Halopéridol [P + H]).

Test de sensibilité à la douleur due à la chaleur

Avant la séance de conditionnement, nous avons effectué trois tests de référence : le test de sensibilité à la douleur via la chaleur, le test CPP 1 et le HPT 1. Après 4 jours d'adaptation, les rats ont été autorisés à explorer librement l'appareil CPP et HPT (plaque chauffante réglée à 25°C) pendant 15 min pour s'habituer. Le lendemain (Jour 1), le test de sensibilité à la chaleur a été administré en utilisant des stimuli à 45°C et 50°C. La température a été choisie sur la base d'expériences pilotes, et une durée de 1 min a été choisie pour empêcher les lésions tissulaires. Il y avait 8 h entre les deux tests (l'un commençait à 8.00 a.m. et l'autre à 4.00 p.m.), et l'ordre était contrebalancé. Tous les rats ont été placés dans leur cage à domicile immédiatement après le test. Les expériences ont été enregistrées et la HPWL a été mesurée.

Mesure de l'analgésie placebo avec le HPT

Deux HPT (HPT 1 et HPT 2, avant et après la séance de conditionnement, respectivement) ont été réalisés pour comparer la réponse HPWL à la douleur à haute température après les signaux (figure 3). Les rats ont été placés dans la pièce 1 pendant 15 min, et immédiatement après ils ont subi une douleur de niveau élevé pendant 1 min; Puis la procédure a été répétée dans la salle 2. Une session a commencé à 8.00 a.m. et l'autre à 4.00 p.m., et l'ordre a été contrebalancé. La naloxone ou l'halopéridol ont été administrés au groupe P + N ou P + H par injection 30 min avant HPT 2 le jour 11 (test de post-conditionnement).

Sessions de conditionnement

Le conditionnement a été réalisé sur 2 séances par jour pendant 6 jours (jours 4-9, 12 séances au total, figure 3). Au cours d'une séance, tous les rats des groupes placebo ont été placés dans la salle 1 (LPP) pendant 15 minutes (portes à guillotine fermées), puis placés immédiatement à 45°C (douleur de faible intensité) pendant 1 min. Dans l'autre séance, les rats ont été placés dans la salle 2 (HPP) pendant 15 min, puis placés à 50°C (douleur de niveau élevé) pendant 1 min (paradigme de conditionnement de placebo). Les rats du groupe témoin ont expérimenté quatre différentes paires d'indices et l'intensité de la douleur (45°C après la salle 1, 50°C après la salle 1, 45 ° C après la salle 2, 50°C après la salle 2, trois fois respectivement). Une séance a commencé à 8 heures et à 4 heures et l'ordre a été contrebalancé.

Analyse statistique

Le coefficient HPT a été calculé en utilisant la HPWL à une douleur de haut niveau après la chambre 1 ou la salle 2.

L'analgésie placebo a été définie comme une augmentation du coefficient HPT après conditionnement.

Un niveau de signification de $P < 0,05$ a été utilisé pour toutes les analyses.

Résultats

Test de sensibilité à la douleur due à la chaleur

Le HPWL au stimulus à 50°C était de $11,9 \pm 0,7$ s. Aucun rat n'a retiré ses pattes postérieures au stimulus à 45°C .

L'analgésie placebo avec le HPT

La réponse de la douleur après les indices (coefficient de HPT 1) ne différait pas significativement entre les quatre groupes avant conditionnement (barre bleue de la figure 4). La valeur du coefficient de HPT 1 était de $-2,5 \pm 3,6$ pour le groupe témoin et de $-5,6 \pm 6,3$ pour le groupe placebo; La valeur du coefficient de HPT 2 était de $1,4 \pm 4,1$ pour le groupe témoin et de $6,3 \pm 3,9$ pour le groupe placebo (figure 4a, b). Il y avait une augmentation significative du coefficient de HPT dans le groupe placebo ($-5,6 \pm 6,3$ vs $6,3 \pm 3,9$, $t = -3,106$, $p < 0,01$, figure 4b), mais pas dans le groupe témoin. Cela indique que la HPWL à la douleur de haut niveau après la salle 1 comparée à la HPWL à la douleur de haut niveau après la salle 2 a augmenté lorsque la salle 1 a été jumelée à faible niveau de douleur (effet analgésique placebo).

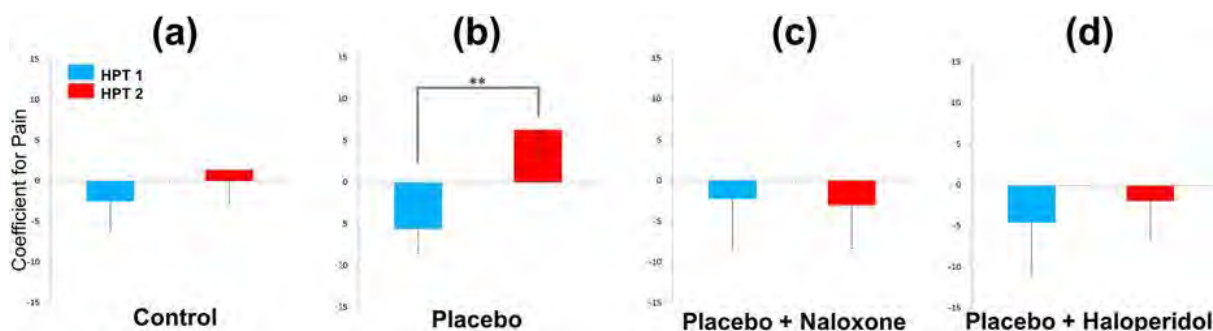


Figure 4 : La valeur du coefficient HPWL a révélé la réponse relative de la douleur à une forte douleur après les Chambres 1 et 2.[11]

Dans le groupe témoin, il n'y avait pas de différences significatives dans la valeur du coefficient HPWL pour le stimulus à 50°C. Dans le groupe placebo, la valeur du coefficient a significativement augmenté dans le test post-conditionnement par rapport au test de pré-conditionnement (analgésie placebo, $p < 0,01$). L'analgésie placebo (coefficient d'HPWL augmenté comparé au test de pré-conditionnement) n'a pas été observée dans les groupes P + N ou P + H.

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm SE.

HPT : test de plaque chauffante, HPWL : latence de retrait de la patte arrière, P + H : Placebo + Halopéridol, P + N : Placebo + Naloxone.

Les valeurs du coefficient de HPT 1 étaient de $-2,3 \pm 6,2$ dans le groupe P + N et de $-4,5 \pm 6,4$ dans le groupe P + H. Les valeurs du coefficient de HPT 2 étaient de $-3,1 \pm 5,3$ dans le groupe P + N et de $-1,9 \pm 4,7$ dans le groupe P + H (figure 5c, d). Les coefficients pour HPT 1 et HPT 2 ne diffèrent pas significativement dans les groupes P + N et P + H et suggèrent un manque d'analgésie placebo après l'injection de naloxone ou d'halopéridol. Une immunoréactivité de type TH dans le VTA. Le nombre de cellules immunoréactives de type TH dans le VTA était de $43,8 \pm 3,4$ dans le groupe témoin, $72,4 \pm 5,1$ dans le groupe placebo, $64,0 \pm 4,2$ dans le groupe P + N et $28,0 \pm 1,7$ dans le groupe P + H. Le nombre de cellules immunoréactives de type TH diffère significativement entre les groupes (ANOVA suivi des tests post-hoc de Tukey, $F(3, 12) = 36,152$, $p < 0,001$). Nous avons observé beaucoup plus de cellules immunoréactives de type TH dans la région VTA des groupes placebo ($p < 0,001$) et P + N ($p < 0,01$) que dans le groupe témoin. Il y avait significativement moins de cellules immunoréactives de type TH dans le groupe P + H que dans le groupe témoin ($p < 0,05$) et dans d'autres groupes placebo ($p < 0,001$), ce qui a démontré le blocage réussi de l'expression TH dans la région VTA (figure 5A).

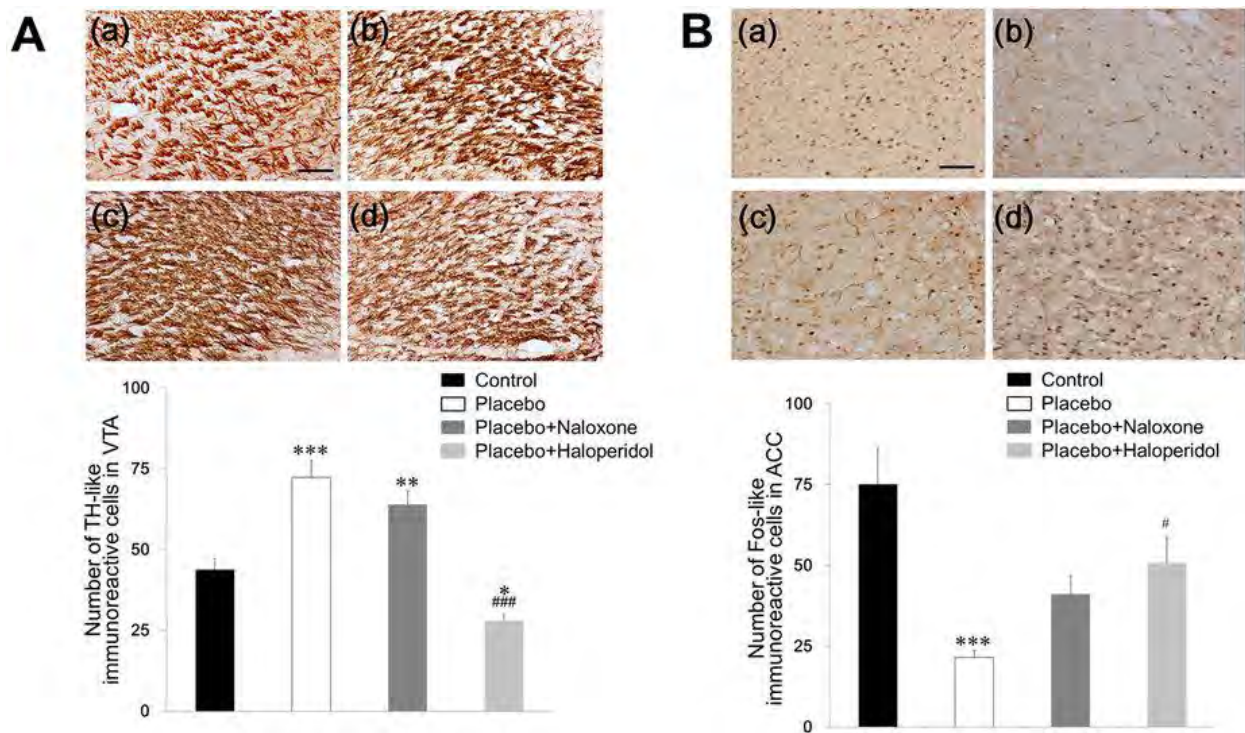


Figure 5 : Effet du conditionnement de placebo et de l'administration d'antagonistes sur la tyrosine hydroxylase (TH) dans la zone tegmentaire ventrale (VTA) et l'expression de c-Fos dans le cortex cingulaire antérieur (ACC).[11]

Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm SE du nombre total de neurones immunoréactifs de type TH ou Fos.

Dans l'ACC, le nombre de cellules immunoréactives de type Fos était de $75,0 \pm 11,2$ dans le groupe témoin, $21,5 \pm 2,0$ dans le groupe placebo, $41,0 \pm 5,8$ dans le groupe P + N et $50,8 \pm 7,8$ dans le groupe P + H. Le nombre de cellules immunoréactives de type Fos diffère significativement entre les groupes. Il y avait nettement moins de cellules immunoréactives de type Fos dans la région ACC du groupe placebo que dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Il y avait beaucoup plus de cellules immunoréactives de type Fos dans l'ACC dans les groupes P + H et P + N que dans le groupe placebo (figure 5B).

Conclusion

L'expression accrue de TH dans la VTA de rats conditionnés par placebo a été bloquée par un antagoniste de dopamine (Haloperidol) mais pas par un antagoniste d'opioïde (naloxone). La réponse à la douleur réduite et l'expression de c-Fos dans l'ACC a été bloquée par les antagonistes de la dopamine et des opioïdes. Ces résultats indiquent que le système dopaminergique est impliqué tant dans l'apprentissage par les repères que dans l'analgésie placebo, alors que le système

opioïde endogène est impliqué dans la phase de réponse analgésique mais pas dans la phase d'apprentissage.

L'apprentissage et les expériences antérieures jouent un rôle important dans la réponse du placebo humain^{11, 33}. L'halopéridol, un antagoniste du récepteur de la dopamine D2, D3 et D4, a empêché les activités de TH dans le VTA, les préférences pour le signal de moindre douleur et l'analgésie du placebo. Cependant, l'apprentissage de la récompense et l'apprentissage aversif (préférence pour le repère LPP et l'évitement du repère de l'HPP) sont associés aux phases d'apprentissage. L'attente d'une douleur de faible niveau produit une analgésie placebo, tandis que l'attente d'une douleur de haut niveau produit un effet nocebo. D'autres recherches sont nécessaires pour distinguer le rôle de la dopamine et de l'activité cérébrale dans l'apprentissage de la récompense et de l'évitement et les effets placebo et nocebo dans l'analgésie placebo.

D'autre part, la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes μ , a empêché l'effet de l'analgésie placebo. Ainsi, pour l'analgésie placebo, les opioïdes peuvent affecter le traitement de la douleur mais n'interrompt pas le processus d'apprentissage. Cependant, il est difficile de distinguer l'analgésie placebo induite par les attentes ou le conditionnement, puisque les opioïdes sont également liés à la récompense. Bryant et coll. ont examiné l'effet analgésique après conditionnement avec un agoniste des récepteurs opioïdes. D'autres études ont porté sur l'analgésie placebo par injection de véhicule après conditionnement de médicaments actifs chez des rongeurs sains ou dans des modèles de douleur neuropathique. La naloxone était le seul antagoniste utilisé dans les études précédentes. L'un des avantages les plus importants des études utilisant des animaux naïfs est la capacité de l'expérimentateur à contrôler les variables, y compris les déclencheurs cognitifs, émotionnels, environnementaux et autres placebos. Cependant, les environnements expérimentaux contiennent des indices contextuels non intentionnels, tels que l'expérimentateur, la manipulation, l'environnement, la disposition temporelle et l'injection pendant la délivrance de médicament. En outre, l'injection saline, qui a été utilisée dans les études antérieures sur placebo, produit des changements comportementaux et physiologiques liés au stress chez les rats qui pourraient affecter le processus d'apprentissage et la préférence de place. Les analgésiques pourraient également interagir avec les voies neuronales / biochimiques de l'analgésie placebo.

Dans tous les cas, ces études ont fourni des preuves qu'un réseau neuronal complexe est impliqué pendant l'analgésique placebo et les réponses hyperalgésiques nocebo. Le circuit proposé est représenté sur la figure 6.

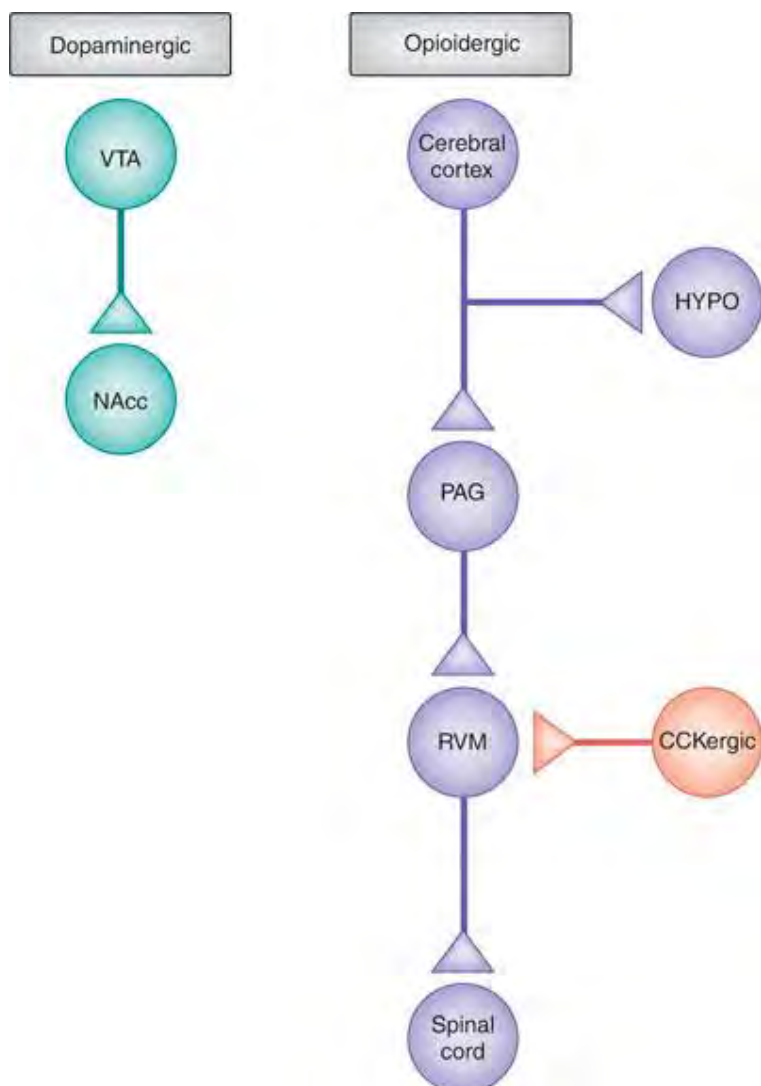


Figure 6 : Réseau neuronal impliqué dans l'analgésie placebo et l'hyperalgésie nocebo.

La transmission de la douleur est inhibée par un système de modulation de la douleur descendante qui provient du cortex cérébral. En fait, plusieurs zones corticales ont été trouvées activées par l'administration de placebo, telles que le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Cette activation s'étend ensuite à l'ensemble du système de modulation de la douleur descendante, impliquant l'hypothalamus, le gris périaqueductal et la médullité rostroventromédiale et atteint la moelle épinière dans laquelle l'inhibition des neurones du cornet dorsal est susceptible de se produire. Des études neuropharmacologiques ont montré que c'est un système opioïde, car les antagonistes opioïdes bloquent l'analgésie placebo et la liaison au récepteur *in vivo* a montré une activation de μ . Le système de récompense dopaminergique, dans lequel les neurones dopaminergiques dans la zone tegmentale ventrale projettent au noyau accumbens, est également impliqué. Ces réseaux opioïdes et dopaminergiques sont antagonisés par au moins deux mécanismes, qui sont à la base de l'hyperalgésie nocebo. D'une part, un système CCKergique a été suggéré pour antagoniser le circuit opioïde à différents niveaux, par exemple, dans la médulla rostroventromédiale. D'autre part, la

B. Expérience 2 : La méditation de pleine conscience réduit la douleur [12]

Introduction :

Winston-Salem, États-Unis – Une étude américaine, parue dans Journal of Neuroscience, démontre que la pratique de la méditation de pleine conscience entraîne un soulagement de la douleur supérieur à celui obtenu par un placebo. De plus, les examens d'imagerie (angio-IRM anatomique et fonctionnelle) indiquent que la méditation active des zones cérébrales très différentes de celles stimulées par un placebo dans le soulagement de la douleur.

Fadel Zeidan et son équipe ont mis au point un protocole comportant une double approche de l'évaluation de la douleur – l'une subjective, par des méthodes de cotations, l'autre objective, grâce à l'imagerie cérébrale. Au total, 75 participants en bonne santé, sans douleur particulière, et n'ayant jamais fait de méditation de pleine conscience, ont été recrutés et randomisés dans:

Méthode :

4 groupes :

- Groupe de méditation de pleine conscience (MPC) : les patients ont participé à des sessions de 20 minutes de méditation active réparties sur 4 jours où on leur expliquait les principes de base de la MPC : accueillir ses émotions, et se concentrer sur la respiration dès que des mauvaises pensées viennent perturber cet état.
- Groupe méditation « placebo » : les participants sont informés qu'ils sont inclus dans le groupe de méditation de pleine conscience, les conditions (posture, yeux fermés, temps passé : 4 fois 20 min, instructeur) sont les mêmes que celles du groupe décrit ci-dessus mais les conseils sur la pratique de la respiration et les instructions sur l'accueil des pensées et des émotions sans jugement sont absentes. La méditation n'est pas active.

- Groupe crème analgésique placebo : Les patients sont informés de prendre part à un essai testant une nouvelle formulation d'un topique à base de lidocaïne ayant fait la preuve de son effet antalgique. En réalité la crème est un placebo.

- Groupe contrôle. Ici, les participants ont droit à la diffusion audio d'un ouvrage de 1908 intitulé « The natural history and antiquities of Selborne » pendant 4 fois 20 min.

Expérience :

La douleur était induite par le contact avec une sonde thermique chauffée à 49°C maximum – une température considérée comme très douloureuse – et placée à 4 reprises sur la jambe droite. Les participants ont ensuite coté la douleur en termes de ressenti physique c'est à dire l'intensité de la douleur et émotionnel c'est à dire son côté désagréable.

L'angio-IRM (anatomique et fonctionnel) a été réalisé avant et après les 4 jours d'intervention pour chacun des 4 groupes.

Les 2 groupes « méditation » avaient pour consigne de commencer la pratique de la méditation et de la continuer après l'application de la chaleur jusqu'à l'acquisition des images de l'IRM.

Le groupe « contrôle » devait fermer les yeux dans l'IRM.

Et le groupe « crème placebo », se voyait appliquer la crème après les premiers points de chaleur et avant l'acquisition des images.

Résultats :

Aucune différence dans l'évaluation de la douleur en fonction de l'intensité ou du ressenti émotionnel n'a été relevée entre les différents groupes avant toute intervention (méditation, crème etc.) en réponse aux stimuli thermiques.

Les résultats divergent après les 4 jours d'intervention.

Le groupe « méditation de pleine conscience » : l'intensité de la douleur a diminué de 27% et celle du ressenti émotionnel de 44% entre la période avant intervention et la période après.

En comparaison, la crème placebo « antalgique » a réduit l'intensité douloureuse de 11% et le ressenti émotionnel de 13% ($P = 0,032$ et $P < 0,001$, respectivement, versus méditation pleine conscience).

Avec la méditation placebo l'intensité douloureuse a été diminuée de 9% et le ressenti émotionnel douloureux a été diminué de 24%.

À l'inverse, le groupe contrôle s'est plaint d'une augmentation de 16 % de l'intensité de la douleur et de 18 % de la sensation douloureuse.

En termes d'imagerie, la méditation de pleine conscience semble réduire la douleur en activant certaines zones du cerveau par un processus de cognition active (cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal, cortex insulaire antérieur) associée à l'autocontrôle de la douleur. Alors que la crème placebo réduit la douleur en agissant sur les aires de gestion de la douleur qui relève d'un processus passif (activation du cortex préfrontal dorsolatéral et désactivation du cortex somato-sensoriel secondaire). Et pour la méditation « placebo » les circuits neuronaux se superposent partiellement à ceux observés lors de la méditation de pleine conscience, avec une activation plus forte du thalamus, du putamen gauche, du cortex cingulaire postérieur et une désactivation du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal médian pour la méditation placebo. De plus, le thalamus est désactivé pendant la méditation de pleine conscience, alors qu'il l'est dans tous les autres états. Le thalamus est une partie du cerveau qui détermine si l'information sensorielle (ici la douleur) passe ou non jusqu'aux centres cérébraux supérieurs. La méditation de pleine conscience désactive le thalamus, les informations ne passent donc pas jusqu'aux centres cérébraux supérieurs et la douleur se fait moins ressentir.

Conclusion :

Les effets antalgiques liés la méditation de pleine conscience passent par des voies très différentes de celles qui interviennent lors de la prise d'un placebo. Cependant, il est intéressant de constater que même sans effet placebo, il est possible que notre psychisme influence notre corps.

C. Expérience 3 : Le rôle de la dopamine dans l'effet placebo :

1. Maladie de Parkinson et dopamine

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative d'étiologie inconnue, touchant l'ensemble des systèmes mono-aminergiques (dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique) au niveau intracérébral puis au niveau du système nerveux autonome périphérique. Les symptômes sont :

- L'akinésie (difficulté au mouvement) souvent associée à la bradykinésie (lenteur des gestes)
- L'hypertonie musculaire (rigidité du rachis et des membres) ;
- Les tremblements (au repos).

Lorsqu'on donne de la L-DOPA à des sujets parkinsoniens porteurs de lésions dans les noyaux gris centraux et qui répondent à ce médicament, on observe une activation de ces noyaux gris centraux.

Des expériences ont été réalisées afin de déterminer si le placebo de L-DOPA produit une sécrétion de neuromédiateurs et une amélioration des symptômes ou non. Bien que la plupart des études de placebo aient au moins initialement porté sur l'analgésie placebo, des contributions importantes à la compréhension des mécanismes placebo proviennent de la maladie de Parkinson. Comme cela se produit avec la douleur et l'analgésie, l'effet placebo dans la maladie de Parkinson est habituellement obtenu par l'administration d'une substance inerte que le patient croit être un antiparkinsonien efficace. L'évaluation de l'amélioration de la performance motrice qui en résulte est un peu plus objective que la variation auto-déclarée de la douleur, car elle peut être évaluée par un examinateur aveugle avec l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS, voir annexe). La manipulation des attentes s'est révélée affecter les réponses placebo dans la maladie de Parkinson, indiquant ainsi que l'attente a un rôle important.

2. Expériences : effet placebo et maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, l'effet placebo est associé à la libération de Dopamine dans les projections nigrostriatales et mesoaccumbens.

Mais les facteurs qui contrôlent cette libération de dopamine sont indéterminés.[13]

Objectif:

Déterminer comment l'attente de l'amélioration clinique influence le taux de Dopamine en réponse au placebo chez les patients atteints d'une Parkinson modérée.

Si l'effet placebo est corrélé à l'attente de la récompense, on pourrait prédire que la libération de dopamine pourrait être modifiée par les attentes d'une diminution des symptômes d'une pathologie.

Cette étude a donc cherché à examiner si le bénéfice clinique, ou la récompense attendue, peut moduler le taux de dopamine dans le cerveau.

Méthodes :

Étude randomisée, trente-cinq patients présentant une MP légère à modérée suivant un traitement par lévodopa. L'expérience a eu lieu pendant 2 jours consécutifs pour la plupart des patients.

Le médicament antiparkinsonien que prenaient les patients a été retiré 12 à 18 heures avant le début de l'expérience.

Tous les sujets ont subi un PET-scan, le premier jour, ainsi qu'une heure après l'administration orale ouverte de lévodopa à libération immédiate /Carbidopa (250/25 mg, respectivement).

Le deuxième jour, les sujets ont été attribués au hasard à 1 des 4 groupes, puis ont reçu les instructions verbales : qu'ils pourraient recevoir de la lévodopa ou du placebo et que leurs chances de recevoir de la lévodopa active étaient de 25% (groupe A), 50% (groupe B), 75% (groupe C) ou 100% (groupe D).

En fait, tous les sujets ont reçu un placebo, indépendamment des instructions.

Tous les sujets ont reçu 20 mg de Dompéridone 30 minutes avant la lévodopa et le placebo pour prévenir les effets indésirables de la lévodopa, comme une hypotension ou des nausées.

Table 1. Time Elapsed Between Days 1 and 2 for Each Patient per Group

Group	Group ^a			
	A (n=8)	B (n=7)	C (n=7)	D (n=8)
Time elapsed, d	1 (n=7) 4 (n=1)	1 (n=6) 3 (n=1)	1 (n=5) 2 (n=1) 50 (n=1)	1 (n=5) 4 (n=1) 14 (n=1) 19 (n=1)

^a Subjects were told that they might receive levodopa or placebo and that their chances of receiving active levodopa were 25% (group A), 50% (group B), 75% (group C), or 100% (group D); all subjects actually received placebo.

Figure 7 : Répartition des groupes en fonction du pourcentage de chance de recevoir « la lévodopa ». [13]

Principaux critères d'évaluation:

La réponse dopaminergique au placebo a été mesurée en utilisant du [11C] raclopride tomographie par émission de positrons. Intervention PET scan (après administration de lévodopa et placebo).

En plus de ces données PET, des changements objectifs ont été évalués par un examinateur à l'aide de l'échelle Unified Parkinson Disease Rating (UPDRS) au début de chaque journée et tout au long des scans. L'amélioration de la fonction motrice en réponse à la lévodopa représentait ainsi l'objectif maximal attendu avant l'administration d'un placebo.

Les sujets ont été interrogés après toutes les analyses pour évaluer l'amélioration subjective de leur symptômes en utilisant une échelle arbitraire de -1 à 3 (-1 = pire, 0 = aucune amélioration, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = fort).

Résultats:

Une importante libération de dopamine pour les patients pensant recevoir à 75% un médicament efficace.

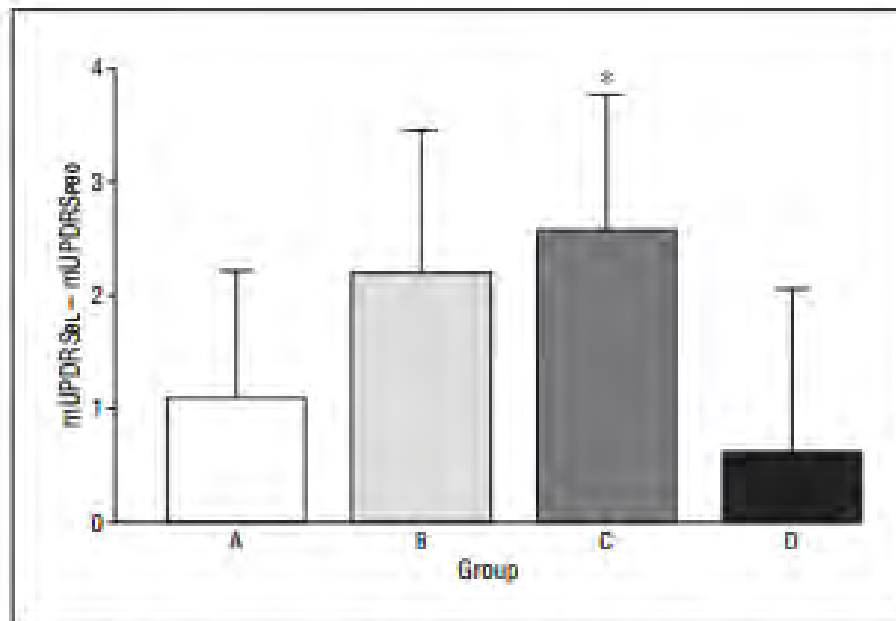


Figure 2. Clinical response to placebo (modified Unified Parkinson Disease Rating Scale score at baseline [mUPDR_{SbL}] - mUPDR score following placebo [mUPDR_{SbP}]), adjusted for mUPDR baseline and age. Values are given as mean (SD). There was no significant main effect of group. Only the change in group C was significant. * $P < .05$. In group A, subjects were told that their chances of receiving active levodopa were 25%; group B, 50%; group C, 75%; and group D, 100%.

Figure 8 : Réponse clinique au placebo.[13]

L'administration de placebo a entraîné des degrés variables d'amélioration par rapport à la valeur de référence mesurée, qui était significative seulement chez les patients alloués au groupe C. Comme on peut le voir dans la figure 8.

Les auto-rapports indiquaient que 13 patients ne ressentait aucun bénéfice du placebo et 13 une légère amélioration, 2 ont rapporté une amélioration modérée, et 1 a rapporté un bénéfice fort. Fait intéressant, ceux qui ont signalé un bénéfice ont été trouvés dans les 4 groupes.

Comme prévu, une réduction significative de la liaison au raclopride a été détectée dans le putamen en réponse à la lévodopa (Figure 9 et Tableau 10). Aucune différence n'a été détectée dans le noyau ou le striatum ventral.

Dans le putamen et le striatum ventral, la libération de dopamine était présente lorsque la probabilité indiquée du traitement par lévodopa était $P = 0,75$ (putamen, $P = 0,002$; Striatum ventral, $P.001$).

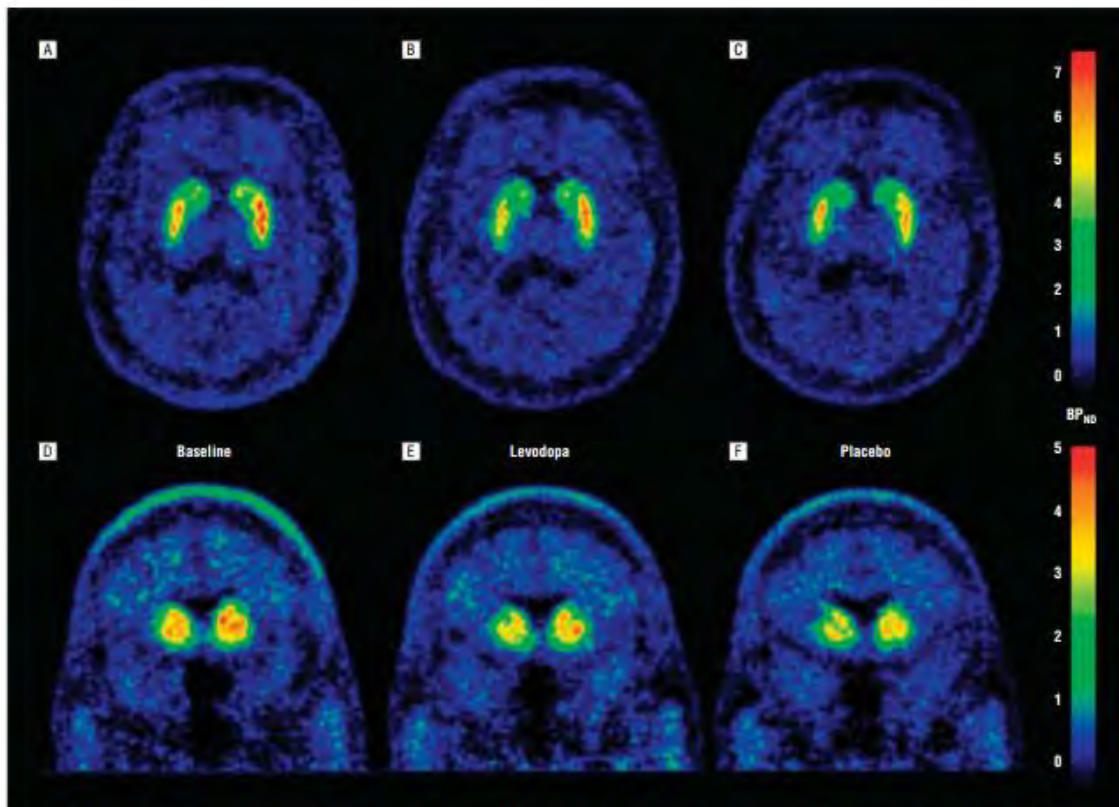


Figure 3. Parametric [^{11}C]raclopride positron emission tomographic (PET) images of a representative patient with Parkinson disease from group C ($P=.75$) scanned at baseline (A and D) and following open administration of levodopa (B and E) and placebo (C and F). Each image pixel represents the binding potential (BP_{ND}) calculated from the dynamic PET data, with the magnitude indicated by the color bars on the right. Images are presented in horizontal sections (A-C) for visualization of the dorsal striatum and in coronal sections (D-F) for visualization of the ventral striatum. The bars are scaled to different maxima in the horizontal and coronal sections to accommodate the higher BP_{ND} values in the dorsal striatum and optimize visualization of the change from baseline. A decrease in raclopride BP_{ND} is seen following levodopa administration in the putamen (B vs A), indicating an increase in dopamine release in this region. Placebo administration resulted in an increase in endogenous dopamine release (reduced BP_{ND}) in the putamen comparable with that seen following levodopa (C vs A) and in the ventral striatum (F vs D).

Figure 9 : Image du PET[13]

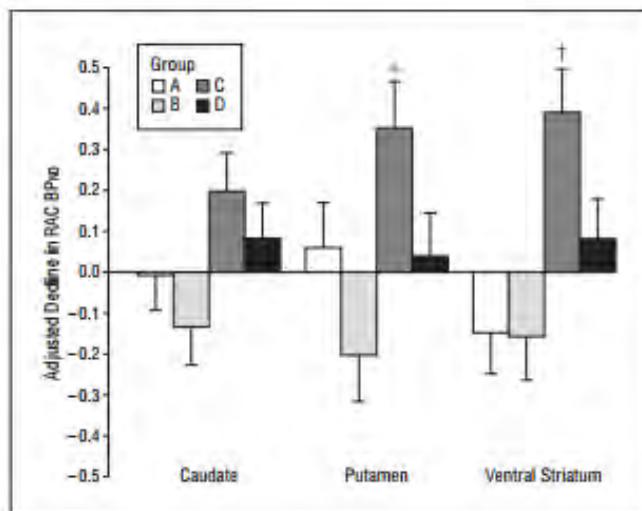


Figure 4. Mean decline in [^{11}C]raclopride binding potential (RAC BP_{ND}) from baseline in response to placebo, adjusted for age and raclopride binding potential at baseline in the caudate, putamen, and ventral striatum. A significant increase in dopamine release in response to placebo was seen in group C in the ventral striatum and putamen, with nonsignificant results in the caudate ($P=.15$). See Table 3 for RAC BP_{ND} values. * $P<.05$; † $P<.01$. In group A, subjects were told that their chances of receiving active levodopa were 25%; group B, 50%; group C, 75%; and group D, 100%.

Figure 10 : Taux de dopamine sécrété en fonction du groupe [13]

Conclusion :

C'était l'attente due aux instructions verbales données lors de l'expérience qui ont été décisives plutôt que la perception ou l'expérience de bénéfices qui ont modulé la libération de dopamine.

Cependant, la libération de dopamine en réponse au placebo, du groupe, était fortement corrélée avec le degré de la libération de dopamine en réponse à la lévodopa administrée ouvertement au préalable dans toutes les sous-régions striatales. Cela confirme que l'effet placebo imite la réponse du cerveau lorsque celui-ci est sous traitement de Lévodopa par exemple.

Pourquoi la réponse devrait-elle se produire à $P = 0,75$ et non pour les autres probabilités? Ceci est conforme aux études sur les apprentissages dans lesquels l'activation dopaminergique est vue lorsque la récompense est jugée probable mais non certaine.

Si $P = 1$, le résultat est réputé être certain, et la libération de Dopamine ne se produit pas.

Les données suggèrent que la libération de dopamine striatale ventrale est plus étroitement liée à l'attente.

En revanche, pour ce qui est de la subjectivité des patients, dans cette étude il est impossible de déterminer si oui ou non cela peut libérer la dopamine ou non. On ne peut pas écarter l'impact des traits de personnalité comme l'optimisme ou le scepticisme sur la manipulation et le traitement individuels mais on ne peut rien affirmer.

La libération de dopamine est associée à l'attente mais dans cette étude pas nécessairement à une amélioration clinique. Il convient de noter que le profil global d'amélioration clinique était parallèle au modèle de la libération de dopamine en réponse au placebo ; mais les résultats n'ont pas été significatifs sur tout car on a noté une amélioration dans la rigidité et la bradykinésie, mais pas dans le tremblement.

Pour finir, le placebo de L-DOPA, est efficace chez certains patients et permet d'augmenter le taux de dopamine dans le cerveau et donc de diminuer les désagréments de la maladie. Cependant, il ne faut pas oublier que lorsqu'un parkinsonien répond à un placebo, cela n'est efficace que lorsque le sujet est capable de fabriquer de la dopamine endogène avec ses neurones qui ne sont pas encore détruits.

3. Expérience : étude de Benedetti et al (2003a)

Les patients subissaient un traitement chirurgical afin d'implanter un stimulateur.

Introduction :

Dans cette étude, a été testée la vitesse de déplacement de leur main droite selon une conception expérimentale en double aveugle dans laquelle ni le patient ni l'expérimentateur ne savaient si le stimulateur était éteint. La vitesse du mouvement des mains a été évaluée à l'aide d'un analyseur de mouvement.

Méthode :

Le stimulateur a été éteint plusieurs fois (à 4 et 2 semaines) avant la séance d'essai. Chaque fois, la vitesse du mouvement a été mesurée juste avant que le stimulateur soit éteint et 30 min plus tard.

Expérience :

Le jour de la séance expérimentale, le stimulateur a été maintenu, mais les patients ont été informés qu'il avait été éteint, de manière à induire des attentes négatives de l'aggravation de la performance motrice (procédure nocebo). Bien que le stimulateur soit activé, la performance motrice a empiré et imité l'aggravation des semaines précédentes. Cette bradykinésie nocebo pourrait être empêchée complètement par des suggestions verbales de bonne performance motrice (procédure placebo). Par conséquent, comme cela se produit pour la douleur, dans ce cas également, la performance motrice peut être modulée dans deux directions opposées par les placebos et les nocebos, et cette modulation a lieu sur la base d'attentes positives ou négatives.

Pour induire des réponses robustes au placebo chez les patients atteints de Parkinson, un pré-conditionnement pharmacologique est habituellement nécessaire.

Dans une étude PET utilisant l'agoniste du récepteur de la dopamine D2-D3 [11C] raclopride comme radiotracteur, Fernandez et al (2001) ont obtenu la première preuve que la dopamine endogène est libérée dans le striatum après l'administration de placebo. Des réponses de type placebo similaires ont été obtenues par pré-conditionnement juste avant l'enregistrement de l'activité de neurones uniques dans le noyau subthalamique.

En outre, ces changements neurophysiologiques se sont révélés être liés à la réduction de la rigidité musculaire et des rapports subjectifs de bien-être. En considérant le rôle important des attentes dans la réponse au placebo chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et les réponses robustes au placebo obtenues par conditionnement antérieur de l'apomorphine par exemple, ces données suggèrent que le renforcement des attentes, c'est-à-dire l'apprentissage cognitif, est impliqué.

D. Expériences 4 : pour aller plus loin

1. Médicament reçu de façon ouverte/fermée [14]

Un groupe reçoit le médicament de façon « ouverte », c'est-à-dire par une personne soignante à la vue du patient, et l'autre à l'insu du patient c'est à dire de façon cachée, par exemple par un dispositif expérimental mécanique délivrant une injection intraveineuse préprogrammée ou commandée à distance, ou caché dans une boisson.

Conclusion :

Benedetti *et al.* ont étudié ce côté de l'effet placebo.

Les patients réclament 2 fois plus d'antalgiques dans un contexte postopératoire quand ils sont délivrés en l'absence d'une personne soignante et par un dispositif technique à leur insu que lorsqu'ils sont délivrés par une personne soignante. En utilisant ce même protocole expérimental avec administration cachée dans plusieurs

études (dans l'anxiété, la douleur postopératoire, la maladie de Parkinson et sur la fréquence cardiaque chez des volontaires sains), ces études confirment ainsi l'existence de « l'effet placebo » sans utiliser de médicament placebo.

2. Effet nocebo : Étude sur l'hypertrophie bénigne de la prostate traité avec finastéride. [2]

Les patients peuvent aussi subir l'effet nocebo. Cet effet est souvent causé par l'anticipation des effets négatifs ou l'attention accrue des inconforts de la vie quotidienne pris pour des inconforts dus au médicament.

Les patients informés de l'effet secondaire sexuel de ce médicament ont rapporté plus d'effets secondaires sexuels (trois fois plus que les patients qui n'ont pas été informés).

La nécessité d'une divulgation complète du potentiel d'effets indésirables des médicaments afin que le patient puisse se traiter de manière éclairée, et le désir d'éviter d'induire des effets nocebo est problématique.

III. Mécanismes de l'effet placebo

Une multitude de mécanismes différents contribuent à l'effet placebo. Ceux-ci comprennent les attentes, le conditionnement, l'apprentissage, la mémoire, la motivation, l'accent somatique, la récompense, la génétique, etc.

A. Les facteurs psychologiques

1. L'attente

Lorsqu'une personne prend un médicament, elle est dans l'attente d'un soulagement de symptômes voir même d'une guérison si celle-ci est de nature optimiste. La prise d'un placebo suscite les mêmes attentes que lorsque la personne prend un médicament avec un principe actif, car l'expérience d'une thérapeutique, va ainsi conditionner les attentes futures du sujet. [15]

2. Comportement

Lorsqu'un malade prend un traitement pour guérir, celui-ci change de comportement de manière consciente et inconsciente. En désirant aller mieux, les sujets qui prennent un traitement ont des comportements favorables vis à vis de leur santé et ces comportements sont renforcés par l'évolution favorable de la maladie. L'inverse est aussi vrai, si le patient pense que le traitement va lui provoquer des effets indésirables.[15]

3. Subjectivité

Un patient qui investit de son temps, de sa personne ou de son argent dans une thérapeutique peut témoigner d'une amélioration de son état de santé pour justifier un tel investissement de manière consciente ou inconsciente. On peut utiliser l'exemple du prix du placebo. Plus celui-ci est cher et plus les patients le trouvera efficace, cela va fonctionner de manière inconsciente. Mais par exemple lorsque le patient doit répondre de l'efficacité d'une thérapeutique que le médecin lui a conseillée, le patient peut modifier consciemment l'amélioration de son état afin de ne pas prendre le risque de rentrer en conflit avec son médecin.

B. Les facteurs environnementaux

1. Le comportement du soignant

Les soignants peuvent jouer un rôle important dans l'amélioration de l'état de santé des patients. En fonction de l'accueil chaleureux ou non du personnel soignant, de la croyance du médecin au traitement proposé au patient, etc. L'effet placebo sera plus ou moins puissant. Un patient bien encadré par son médecin et qui a réellement confiance en lui, verra ses chances de « guérison » augmenter ou en tout cas ses symptômes diminuer.

2. Le comportement de l'entourage

Une croyance de l'entourage en l'efficacité d'un médicament ou d'une thérapie peut fortement influencer le patient, le soutien de ceux-ci compte aussi énormément pour augmenter les chances de diminuer les symptômes perçus.

3. L'historique médical du patient:

En fonction des maladies déjà contractées par le passé par exemple, le patient va avoir une « mémoire » des médicaments reçus. Ceux qui pour lui étaient efficaces ou non, les effets indésirables etc. [15]

C. L'effet placebo et le système immunitaire :

Le noyau accumbens fait partie de la boucle striato-pallido-thalamo-corticale, et reçoit également de nombreuses informations en provenance de diverses structures limbiques, qui incluent l'un des noyaux de l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal. Il est aussi impliqué dans le contrôle de nos motivations.

1. Stress aigu

Aussitôt, le système nerveux sympathique s'active [16]. Il libère la noradrénaline et stimule la production d'adrénaline par les glandes surrénales. Ces deux hormones vont alors agir sur de nombreux organes : le cœur pour élever le débit cardiaque, les vaisseaux sanguins pour les dilater au niveau des muscles et augmenter la pression artérielle. Elles vont aussi placer le cerveau dans un état de vigilance accrue. Toutes ces réactions rapides n'ont qu'un but : préparer l'organisme à affronter un événement stressant et soudain, d'une durée de quelques minutes à une heure.

2. Stress chronique

Si le facteur stressant dure, et que l'organisme passe en phase de résistance, les structures limbiques du cerveau vont mettre en action l'axe Hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit alors la corticolibérine (CRH) qui agit sur l'hypophyse et lui fait fabriquer plusieurs hormones dont la corticostimuline (ACTH). Celle-ci provoque la libération de glucocorticoïdes, notamment de cortisol, par les glandes surrénales. Ces hormones [3] ont la faculté de stimuler la fabrication de glucose et son absorption par les cellules. Elles inhibent certaines fonctions consommatrices d'énergie, comme la croissance ou la reproduction. Enfin, elles jouent un rôle très important dans l'autorégulation du stress : en bloquant la synthèse de CRH et d'ACTH, le cortisol et les hormones apparentées limitent leur propre production. Cette boucle, dite de rétrocontrôle, permet tout simplement d'éviter l'emballement de la machine comme nous le montre le schéma ci-dessous :

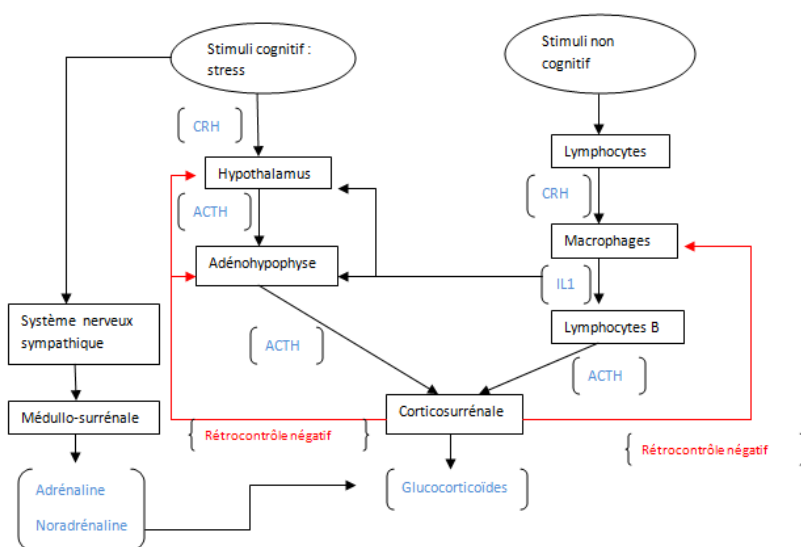


Figure 11 : effet du stress sur l'organisme [17]

Pourtant, à force d'être sollicités, ces systèmes peuvent finir par se dérégler. C'est à ce moment-là qu'apparaissent les signes délétères, physiques et psychiques, du stress chronique. Les réserves énergétiques de l'organisme vont s'épuiser, la fatigue s'installer. Et plus le stress durera, moins il sera contrôlable par l'organisme. Face à des taux élevés de glucocorticoïdes induits par le stress chronique, les cellules qui y sont sensibles réagissent en diminuant le nombre de leurs récepteurs hormonaux pour éviter d'être trop activées. Cette perte a une conséquence : les glucocorticoïdes n'exercent plus leur fonction de rétrocontrôle du stress.

3. Lien entre le système nerveux, système endocrinien et le système immunitaire et l'effet placebo

On peut donc en conclure que les conditions psychologiques du patient, et donc l'effet placebo a des répercussions sur le système immunitaire. Les glucocorticoïdes, notamment le cortisol est un immunosuppresseur et entraîne une diminution importante de la production des lymphocytes, tout particulièrement des lymphocytes T. Le cortisol fait décroître le nombre de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes dans le sang. Quant à la noradrénaline, elle réduit la taille du thymus et abaisse le nombre de lymphocytes T4 et T8 en amenant leur apoptose.

L'activation continue des macrophages due au stress psychologique par exemple conduit à une production accrue de substances messagères (IL-1 et IL-2) qui stimule la production d'hormones surrénaliennes. Ces hormones induisent à leur tour la formation de cellules TH2 qui sont une catégorie de lymphocytes T. Les TH2 activent la formation d'anticorps par la moelle osseuse, tandis que les réactions immunitaires cellulaires induites par les cellules TH1 sont continuellement freinées.

Les cellules du système immunitaire possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes et des adrénergiques. L'axe corticotrope sera ainsi stimulé par l'interleukine IL-1, cytokine pro inflammatoire. [18]

La maladie est perçue par le malade comme un élément stressant. Le fait de prendre un médicament/un placebo etc., le fait d'être «actif» sur sa maladie, permet à la personne malade d'avoir un certain contrôle de la situation. Ce sentiment de contrôle permet donc un apaisement psychologique.

Les recherches sur le stress ont montré que le stress peut être à l'origine de nombreux troubles, autant psychologiques que physiologiques.

De même, on connaît bien les rapports qui existent entre douleur et anxiété. Le fait de diminuer l'anxiété permet de diminuer la douleur. Par ce biais, on comprend pourquoi un placebo pourrait avoir une certaine efficacité sur la douleur.

D. Le conditionnement

Définition : Acquisition ou renforcement d'un comportement, d'une habitude par un système de corrélations entre un stimulus et une réponse. [1]

1. Le conditionnement Pavlovien

La notion de conditionnement a, pour la première fois, été mise en lumière par le physiologiste et médecin russe Ivan Petrovitch Pavlov :

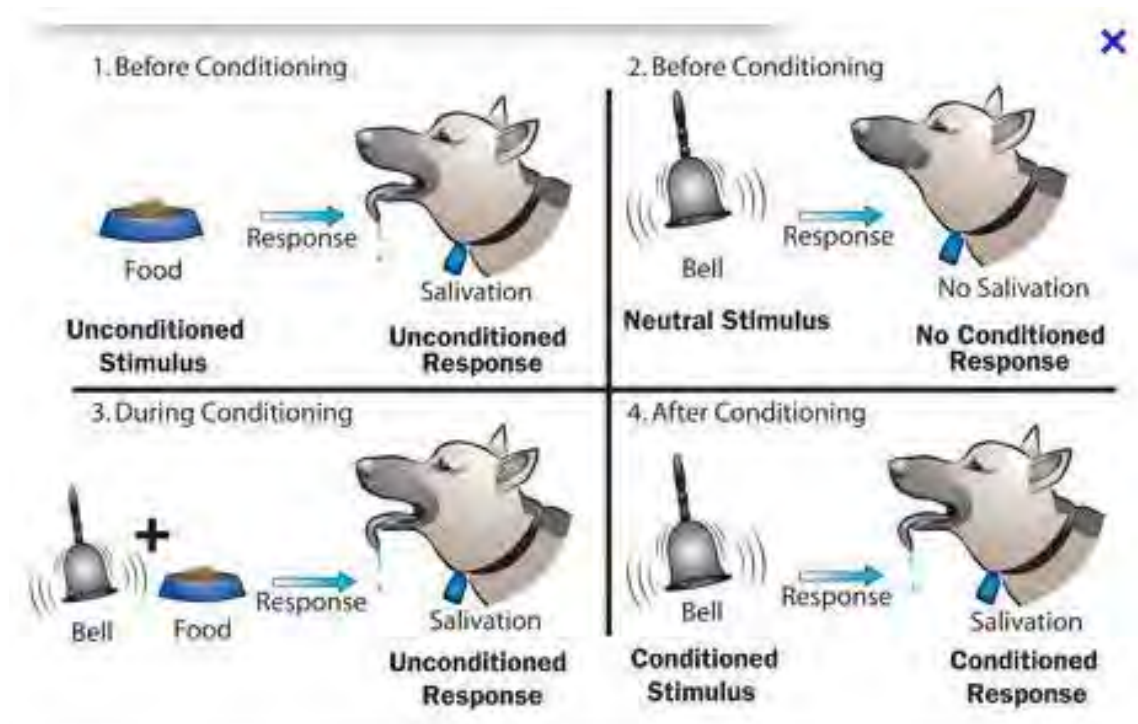


Figure 12 : expérience de Pavlov qui consistait à ce qu'on présente un plat de viande à un chien, et la vue de l'aliment le faisait saliver. Il s'agit là d'un stimulus et d'une réponse «inconditionnels», le chien n'a pas été conditionné au préalable pour saliver. Mais, si on fait sonner une cloche à chaque fois que l'on apporte l'aliment au chien, celui-ci finit par associer ce stimulus à la satisfaction de son appétit. Il suffit ensuite de sonner la cloche pour que le chien se mette à saliver : il a acquis ce que Pavlov appelle un «réflexe conditionnel». [Libre]

Ainsi, le conditionnement classique est l'établissement d'une réaction conditionnelle, par une technique semblable à celle découverte par I. P. Pavlov. La condition essentielle réside dans la répétition. [15]

On peut donc en déduire que le fait de prendre un antalgique de manière répétée va provoquer la même réaction. Le patient se sentira soulagé avant même d'avoir fini d'absorber son médicament, et le cerveau va sécréter certaines substances endogènes antalgiques même si la personne reçoit un placebo, du moment que celui-ci ressemble aux antalgiques pris précédemment. Non seulement la forme, la couleur et le goût des pilules peuvent être associés à l'amélioration clinique, mais aussi d'innombrables autres stimuli, tels que les hôpitaux, les équipements diagnostiques et thérapeutiques et les caractéristiques du personnel médical.

Dans les années 60, Herrnstein a fait des expériences chez les rats. Celui-ci a découvert qu'une injection de scopolamine induisait des changements moteurs chez le rat, et que si on injecté une solution saline après avoir au préalable conditionné les rats à injection = scopolamine, ces mêmes changements moteurs se produisaient avec la solution saline.

Autre exemple chez les humains déjà vu précédemment : les placebos administrés après la prise de médicaments actifs sont plus efficaces que lorsqu'ils sont administrés pour la première fois, c'est-à-dire en l'absence d'expérience antérieure avec ce médicament actif. Si un placebo est administré pour la première fois, la réponse placebo va être faible voir absente. Si le placebo est administré après deux administrations antérieures d'un analgésique efficace, la réponse analgésique placebo est beaucoup plus grande indiquant ainsi que l'effet placebo est en parti un phénomène d'apprentissage.

Différentes expériences ont ensuite été menées pour démontrer l'implication de l'apprentissage. Ader et Cohen (1975) ont apparié une solution de boisson aromatisée de saccharine avec un médicament immunosuppresseur, le cyclophosphamide. Les rats ont ensuite été immunisés avec des globules rouges de mouton. Puis 6 jours plus tard, on a réexposés les rats précédents à la saccharine, les scientifiques ont trouvés pour ces rats des titres d'anticorps hémagglutinants inférieurs par rapport aux animaux conditionnés qui n'ont pas été ré-exposés. [19]

Des réponses immunitaires conditionnées peuvent également être obtenues chez l'homme. Par exemple, Goebel et al (2002) ont utilisés des associations répétées entre la cyclosporine A et une boisson aromatisée pour induire une

immunosuppression conditionnée chez des volontaires sains, dans laquelle la boisson aromatisée seule a produit une suppression des fonctions immunitaires.

Cette expérience a été évaluée en utilisant l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron- γ (IFN- γ). Il est intéressant de noter que les effets du stimulus conditionné étaient les mêmes que ceux des effets spécifiques de la cyclosporine A. En fait, la cyclosporine A se lie aux cyclophilines, conduisant à une inhibition intracellulaire de la phosphatase calcineurine, qui réduit alors sélectivement l'expression de certaines cytokines, Tels que l'IL-2 et l'IFN- γ , et finalement entraîne la suppression de la fonction des lymphocytes T. [20]

2. Le conditionnement instrumental

Il existe un second type de conditionnement : le *conditionnement instrumental*, qui correspond à une réaction également apprise, mais dans des conditions différentes de celles du conditionnement classique. L'acquisition du comportement consiste en ce qu'une réaction devient de plus en plus fréquente du fait qu'elle est suivie par un certain événement (exemple : présentation de nourriture à la suite d'un tour bien effectué pour un animal qu'on éduque par exemple). [1]

E. La génétique et l'effet placebo.

Suite à différentes expériences, les chercheurs se sont rendu compte que certains patients étaient plus répondeurs vis à vis de l'effet placebo que d'autres. Une étude parue le 15 avril 2015 dans le journal *Trends in Molecular Medicine* indique qu'il existerait différents gènes favorisant la réceptivité d'une personne aux effets placebo. [21]

Table 1. Polymorphisms in candidate genes that may be part of the placebo

Placebo pathway	Gene name	Gene symbol	Chromosomal location	Placebo SNPs	Refs
Dopamine	Catechol-O-methyltransferase	<i>COMT</i>	22q11.2	rs4680	[38]
	Monoamine oxidase	<i>MAO-A</i>	Xp11.3	rs6323, rs6609257	[43,55]
	Dopamine B hydroxylase	<i>DBH</i>	9q34	rs2873804	[43]
	Dopamine receptor 3	<i>DRD3</i>	3q13.31	rs6280	[59]
	Brain-derived neurotropic factor	<i>BDNF</i>	11p14.1	rs6265	[66]
Serotonin	Tryptophan hydroxylase-2	<i>TPH2</i>	12q21.1	rs4570625	[75]
	5-Hydroxytryptamine transporter	<i>SLC6A4</i>	17q11.2	rs4251417	[43]
	5-Hydroxytryptamine receptor 2A	<i>HTR2A</i>	13q14.2	rs2296972, rs622337	[43]
	Serotonin transporter gene-linked polymorphic region	<i>5-HTTLPR</i>	17q11.2	Variable tandem nucleotide repeat	[75]
Opioid	Opioid receptor	<i>OPRM1</i>	6q25.2	rs510769	[69]
Endocannabinoid	Fatty acid amide hydrolase	<i>FAAH</i>	1p33	rs324420	[73]

Figure 13 : Gènes candidats au placebo. [21]

Être capable d'identifier et d'exclure les personnes qui sont plus susceptibles de répondre aux placebos pourrait améliorer les résultats des essais cliniques. De plus, il serait possible de réduire la taille de l'échantillon puisque les tests ne seraient plus biaisés par des gens «répondeurs au placebo».

Dans le passé, afin de prédire quelles pourraient être les personnes les plus sensibles à l'effet placebo, afin de les exclure de l'essai, les scientifiques ont étudié les comportements humains, en se basant sur la personnalité des gens. Cependant, cette technique manque cruellement en fiabilité, et les avancées scientifiques sur le placebo sont bien plus prometteuses que cette technique archaïque.

1. L'exemple du gène COMT

Rs4680, est le gène le plus étudié dans le métabolisme de la dopamine. C'est un gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), une enzyme qui métabolise la dopamine et d'autres catécholamines.

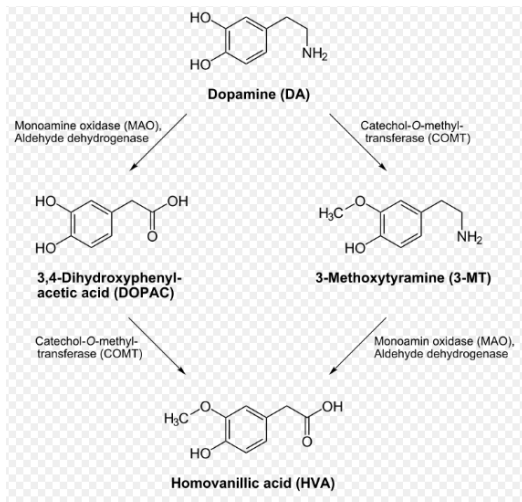


Figure 14 : Schéma de dégradation de la Dopamine [libre]

Les différents allèles du gène COMT déterminent en partie la faculté de répondre ou non à un médicament placebo. En fonction des allèles, le taux de dopamine est modifié. Diverses études ont certifié que les sujets profitant de l'effet placebo avaient plus de dopamine dans le cerveau que la moyenne. [22]

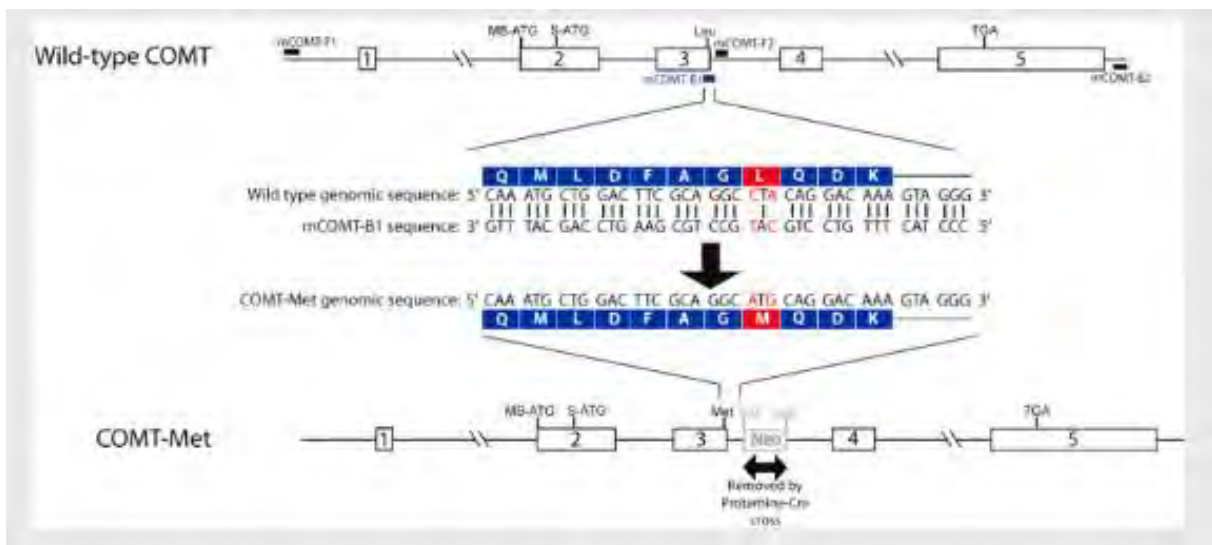


Figure 15 : gène COMT [22]

Le taux de dopamine va être augmenté ou diminué dans le cerveau en fonction de l'activité de l'enzyme COMT. Si l'enzyme est moins active que la moyenne, le taux de dopamine sera plus élevé que la moyenne et inversement. Le gène Rs4680 (Val158Met) est une variante génétique. Il s'agit d'un seul polymorphisme nucléotidique (SNP) dans le gène COMT qui code la catéchol-O-méthyltransférase. La substitution d'un seul nucléotide entre G -> A entraîne un changement d'acide aminé de valine en méthionine au codon 158. Si val158met est modifié, et qu'on

obtient deux méthionine, on aboutit à une réduction de l'activité enzymatique (quatre fois moins active). [23]

Les homozygotes de l'allèle moins actifs MET/MET ont été associés à des niveaux plus élevés de dopamine dans le cortex préfrontal, une région impliquée dans la voie de réponse au placebo. Le polymorphisme de rs4680 se traduit par environ 20-25% de MET / MET surtout présent chez les individus dans les populations caucasiennes.

Pour reprendre l'expérience précédente, on a vu que les patients homozygotes Met/Met, les patients avec une haute activité de l'allèle homozygote (val / val) ont eu la réponse au placebo la plus basse car l'enzyme COMT est très exprimée, et détruit rapidement la dopamine.

Les patients hétérozygotes val / met ont eu une réponse intermédiaire.

a) Le polymorphisme de la COMT comme prédicteur de l'effet placebo. [24]

Hypothèse émise : Le polymorphisme fonctionnel COMT val158met est un prédicteur des effets placebo.

Introduction

Il a été démontré que les traitements placebo conduisent à l'amélioration de nombreux troubles.

La dopamine est une catécholamine synthétisée à partir de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase et la dopamine décarboxylase. Une fois synthétisée, la dopamine est conditionnée dans des vésicules présynaptiques et libérée dans la fente synaptique lors de la dépolarisation. La dopamine est ensuite soit récupérée par un transporteur (DAT), ou dégradée par des monoamine oxydases A Et B, ou la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

L'isoforme de méthionine réduit la thermostabilité, en entraînant une diminution de trois à quatre fois son activité par rapport à l'isoforme de valine ancestrale. Ce polymorphisme fonctionnel a été corrélé avec les variations de fonction de la mémoire, cognition, traitement attentionnel, affect, biais de confirmation, traitement de la douleur et sensibilité.

Le SCI a comme symptôme un trouble gastro-intestinal fréquent affectant 10 à 15% des Nord-Américains qui est caractérisée par une douleur abdominale ou un inconfort associé à une altération de la fonction intestinale et une sensation d'évacuation incomplète après les selles.

Le SCI est une affection connue pour avoir une haute réponse au placebo avec une amélioration des symptômes de 40%.

L'équipe a enquêté:

- 1) un bras de non-traitement («liste d'attente»),
- 2) un groupe de traitement placebo qui a un dispositif d'acupuncture placebo validé administré dans un contexte clinique sans fioritures («placebo limité»),
- 3) un placebo «augmenté» avec un dispositif d'acupuncture placebo plus d'un soignant chaleureux qui exprime sa confiance en l'efficacité du traitement («Placebo augmenté»).

Les mesures ont montré que le placebo augmenté était significativement plus efficace que le placebo limité qui, à son tour, était plus efficace que le contrôle de liste d'attente sans traitement.

L'essai clinique SCI est idéal pour l'étude du placebo, car il comprend une liste d'attente (observation seule) et deux groupes qui prennent deux «doses» différentes de placebo (limitées et augmentées). Le contrôle de liste d'attente a permis de différencier la régression naturelle de la maladie ou inversement l'augmentation des symptômes sans que cela n'ait à voir avec le traitement placebo.

Les deux types de traitement placebo - limité et augmenté- ont permis de démontrer que l'efficacité du placebo était dépendante de la dose qu'on pourrait appeler dose dépendante».

Matériaux et méthodes :

Population étudiée : Un essai clinique randomisé sur les effets du placebo dans le SCI.

L'essai de 3 semaines a recruté 262 patients (75% Femmes) de 18 ans et diagnostiqué par «IBS Rome II» avec un score de 150 sur l'échelle de gravité des symptômes du syndrome du côlon irritable.

Randomisation et interventions : les patients ont été répartis au hasard dans l'un des trois groupes de traitement. Des séances de 20 minutes d'acupuncture, deux fois par semaine pour les trois semaines d'essai ont été réalisées.

Résultats :

Mesure validée:

L'SCI-SSS, qui se compose de cinq échelles à 100 points (douleur abdominale, fréquence, la sévérité de distension abdominale, l'insatisfaction, les habitudes intestinales et la perturbation de la qualité de vie) qui contribuent à la note finale. Ce qui donne une plage théorique de 0-500.

Des scores plus élevés reflètent une condition plus grave.

La SCI-SSS était mesurée au départ et après 3 semaines de traitement.

La SCI-SSS a été déterminée en soustrayant le score SCI-SSS de 3 semaines au score de SCI-SSS de base.

Le score est mesuré par un questionnaire : «En combien de semaine avez-vous ressenti un soulagement adéquat de vos symptômes du SCI? ».

«Comparé à ce que vous ressentiez avant d'entrer vos symptômes du SCI au cours des 7 derniers jours été: (1) = sensiblement pire, (2) = modérément pire, (3) = légèrement

Pire, (4) = pas de changement, (5) = légèrement amélioré, (6) = modérément

Améliorée, ou (7) = sensiblement améliorée ».

Génotypage :

Sur les 262 participants à l'étude initiale, 112 ont donné leur consentement de dépistage génétique.

Résultats :

Les caractéristiques cliniques et démographiques du sous-génotype (n = 104) par rapport à l'essai clinique original (N = 262) sont présentées au tableau 16.

Âge, sexe, race et état matrimonial le statut des patients génotypés ne diffère pas significativement des patients globaux. La durée, le type de SCI et la ligne de base SCI-SSS étaient également similaires. Quatre-vingts pour cent des patients étaient des femmes et 94% étaient blancs. En outre, il n'y avait pas de différences significatives en termes de démographie et de caractéristiques des patients génotypés vis à vis du génotype de la COMT val158met. rs4633 a également été génotypé car il est associé avec rs4680 pour l'expression de COMT et son activité enzymatique.

IBS-Symptom Severity Scale (IBS-SSS)

Change in IBS-SSS was associated with a main effect of COMT genotype (number of met alleles) (Figure 1). Number of COMT

Table 1. Baseline characteristics of genotyped IBS patients compared to participants in the parent randomized clinical trial.

Characteristics	All IBS patients* (n = 262)	Genotyped patients (n = 112)	p value	met/met (n = 20)	val/met (n = 55)	val/val (n = 29)	p value
Demographics							
Age in years (SD)	38 (14)	37 (13)	0.53	40 (12)	36 (13)	38 (14)	0.44
Women (%)	218 (83)	83 (80)	0.51	16 (80)	45 (81)	22 (76)	0.82
White (%)	252 (96)	98 (94)	0.17	20(100)	52 (95)	26 (89)	0.20
Married/living together (%)	101 (39)	32 (31)	0.42	8 (42)	16 (41)	8 (33)	0.79
IBS symptoms and baseline characteristics							
Type of IBS			0.56				0.80
Constipation (%)	74 (28)	35 (34)		5 (25)	21 (39)	9 (31)	
Diarrhea (%)	65 (25)	18 (17)		4 (20)	8 (15)	6 (21)	
Mixed (%)	139 (53)	40 (38)		11 (55)	25 (46)	14 (48)	
Disease for >5 years (%)	103 (39)	63 (61)	0.18	12 (60)	34 (62)	17 (59)	0.96
Baseline IBS-SSS (SD)	273 (73)	270 (66)	0.72	291 (78)	261 (64)	272 (61)	0.23

*Participants in parent clinical trial previously reported [30].
doi:10.1371/journal.pone.0048135.t001

Figure 16 : Caractérisation génétique des patients [24]

Les patients avec le génotype met / met ont eu le plus haut niveau d'amélioration alors que les patients val-val ont eu le moins d'amélioration, et val / met patients étaient intermédiaires (Figure 17).

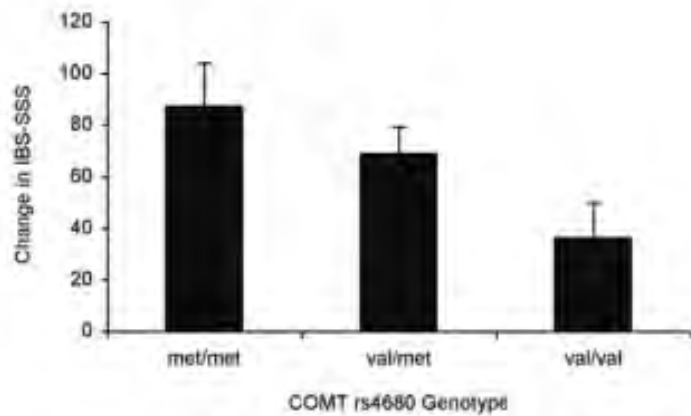


Figure 1. Effect of COMT genotype on change in IBS-SSS. Number of val158met met alleles showed a significant linear effect on IBS-SSS (beta = 0.17; p = .032). IBS-SSS includes abdominal pain severity, abdominal pain frequency, abdominal distention severity, dissatisfaction with bowel habits, and disruption of quality of life. Change in IBS-SSS = (IBS-SSS at baseline – IBS-SSS at 3-weeks). Regression model included COMT genotype (number of met alleles) and baseline IBS-SSS. Error bars indicate the standard error of the mean. N = 104. doi:10.1371/journal.pone.0048135.g001

Figure 17 : Amélioration en fonction du génotype [24]

Le schéma ci-dessous montre aussi que plus l'effet placebo est fort, plus les personnes Met/Met répondent au placebo, les Met/Val y répondent partiellement mais suivent une progression linéaire aussi en fonction de l'effet placebo «augmenté» ou non. En revanche, les personnes Val/Val ne répondent pas à l'effet placebo, et n'ont pas vu leurs symptômes diminuer, même ceux dans le groupe placebo «augmenté» (figure 18).

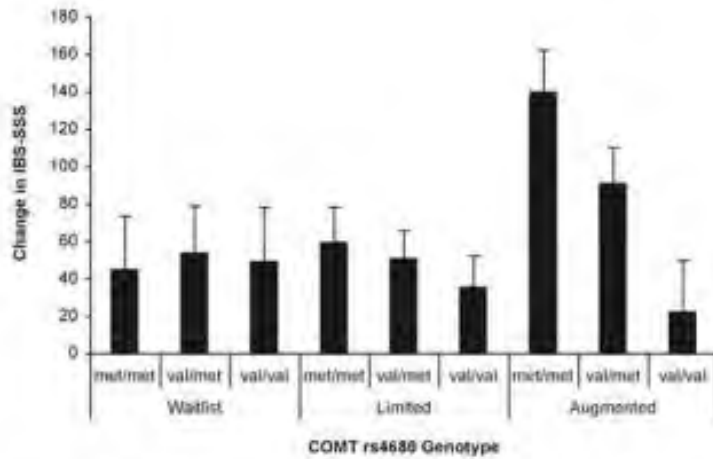


Figure 2. Interaction effect of COMT genotype and treatment arm on change in IBS-SSS. The interaction between COMT genotype (number of met alleles) and treatment arm was statistically significant (beta=0.17; p=.035). Regression model included the following parameters: COMT genotype (number of met alleles), treatment arm, baseline IBS-SSS and their interaction (COMT genotype x treatment arm). Error bars indicate the standard error of the mean. N = 104. doi:10.1371/journal.pone.0048135.g002

Figure 18: Résultats de l'étude en fonction du génotype des patients et de leur groupe placebo.[24]

Les résultats de la mesure secondaire, qui consistait à répondre à une question concernant les ressentis subjectifs des patients vis à vis de leur état de santé où il était demandé : «Sur la semaine dernière, avez-vous eu un soulagement suffisant de vos symptômes du SCI?». Les réponses ont été codées comme 0 = Non, pas de soulagement et 1 = Oui, j'avais un soulagement.

Dans le bras placebo augmenté, les patients Met/Met ont indiqué un score moyen de soulagement des symptômes de 0,88 par rapport à 0,63 pour val / Met et 0,56 pour val / val (figure 19).

À l'inverse, dans le groupe «listes d'attente», les val/val ont un score de 0,50, alors que les patients met / met avaient un score de 0,00 soit pas de soulagement.

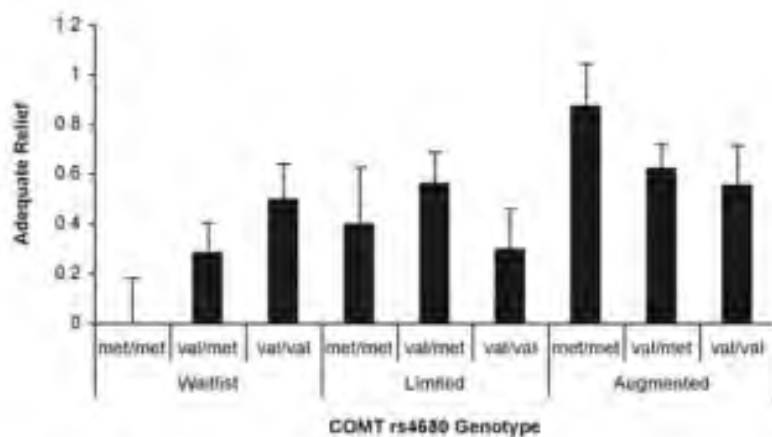


Figure 3. Interaction effect of COMT genotype and treatment arm on Adequate Relief. The interaction (COMT genotype x treatment arm) was statistically significant ($\beta = 0.25$; $p = .009$), but not COMT genotype ($\beta = 0.01$; $p = .954$). Adequate Relief was assessed by a single dichotomous categorization at three weeks, which asked patients: "Over the past week have you had adequate relief of your IBS symptoms?" Regression model parameters included: COMT genotype (number of met alleles), treatment arm and their interaction (COMT genotype x treatment arm). Error bars are standard error of the mean. $N = 102$.
doi:10.1371/journal.pone.0048135.g003

Figure 19 : Soulagement des symptômes en fonction du groupe placebo ou non et du génotype des patients.[24]

L'autre mesure validée secondaire était le Global Improvement (SIG) qui a demandé: «Comparé à la façon dont vous vous sentiez avant votre entrée dans l'étude, vos symptômes du SCI :

- Au cours des 7 derniers jours: (1) = sensiblement pire, (2) = modérément pire, (3) = légèrement pire, (4) = pas de changement, (5) = légèrement amélioré, (6) = modérément amélioré, ou (7) = substantiellement amélioré.

Comme dans les résultats précédents, on a retrouvé un effet linéaire significatif pour le bras de traitement dans lequel les patients du groupe placebo augmenté ont montré des améliorations et celles dans le groupe liste d'attente a montré peu d'amélioration.»

Conclusion :

Dans cette étude, nous avons démontré que les patients SCI homozygotes pour l'allèle de la methionine val158met de la COMT étaient les plus sensibles au

traitement par placebo. Les Hétérozygote (val / met) ont présenté une réponse intermédiaire, et les patients homozygote (Val / Val) n'ont présenté essentiellement aucune amélioration symptomatique suite au traitement par placebo.

Pour les patients Met/Met, l'activité de la COMT diminue, ce qui théoriquement implique une augmentation du taux de dopamine disponible dans le cortex préfrontal, et donc une augmentation linéaire de réponse au traitement par placebo.

De plus, les patients COMT Met/Met la réponse placebo se produisent principalement dans les groupes de traitement par placebo, avec un effet plus faible dans le groupe placebo limité, et aucun effet (SCI-SSS) dans le bras de contrôle liste d'attente. Pris ensemble, ces résultats suggèrent fortement que la COMT val158met, en particulier le génotype met / met, est un marqueur potentiel des placebos répondeurs dans le SCI. Constatant que ce génotype est associé à un résultat positif uniquement dans les groupes recevant un placebo (et non dans le contrôle liste d'attente), cela revêt une importance particulière, car il indique qu'il s'agit d'un prédicteur de l'effet placebo, et pas seulement de l'amélioration en général.

Quatre autres études destinées ont examiné l'association entre le génotype, la cognition et l'information de COMT val158met en utilisant les effets de la tolcapone, un inhibiteur de COMT.

Et elles ont aussi permis d'observer que les sujets met / met ont eu une amélioration significative, alors que les sujets val / val ne répondant pas au traitement par placebo.

Ces résultats peuvent donc être généralisés dans de multiples conditions.

Positionné à l'intersection du métabolisme de la catécholamine, Mémoire, traitement des récompenses, biais de confirmation et Contre la douleur, la COMT présente un candidat intéressant pour être un marqueur de réponse placebo.

On pourrait donc émettre l'hypothèse que les médicaments qui interfèrent avec la voie dopaminergique pourraient affecter la réponse observée à un traitement. En effet, plusieurs études sur l'amphétamine ou la tolcapone par rapport à un

placebo ont observé que les sujets atteints ne répondent pas ou s'aggravent par rapport à la réponse placebo lorsqu'ils sont traités avec ces médicaments, suggérant

qu'il existe un niveau optimal de dopamine associé à un effet placebo. L'identification des caractéristiques biologiques de personnes répondant placebo et de non-répondeurs pourrait être la prise en charge des facteurs placebogènes permettant une mise en place de médicament personnalisé, par exemple en ajustant les doses de médicament selon le placebo du sujet, la susceptibilité ou le choix d'une classe différente de médicaments.

Enfin, la puissance de l'interaction patient-médecin pour la guérison est l'une des caractéristiques de la médecine clinique, et de plus en plus de ressources sont consacrées à l'enseignement des soignants, afin que ceux-ci soient plus chaleureux et compatissant avec leurs patients.

Cependant les résultats de l'étude montrent que les patients val-val sont moins influencés par le traitement placebo, qu'il soit donné de façon convaincante et chaleureuse par le personnel médical ou non.

Le génotype de tous les volontaires a été réalisé et comparé avec les résultats observés chez chacun d'eux. L'analyse démontre que les sujets présentant un allèle particulier de Comt disposaient de concentrations en dopamine trois à quatre fois plus élevées au niveau du cortex cérébral que d'autres. Cette vaste partie du cerveau est impliquée dans la , la personnalité ou le comportement social. Ce sont aussi ces mêmes patients qui répondent le plus à l'effet placebo.

La situation dans laquelle le traitement a été délivré joue aussi un rôle. L'accueil chaleureux amplifie d'autant plus cet effet placebo, preuve que le médecin est un acteur important et que son interaction avec le patient contribue à l'efficacité d'un traitement.

Fait intéressant, une récente étude de laboratoire a constaté que la rs4680 val/val est associée à une plus grande fréquence des effets nocebo. Une fréquence plus élevée de plainte ont été rapportée.

2. Expérience MAO-A

En plus de la COMT, il existe plusieurs autres polymorphismes dans la voie de la dopamine qui sont des candidats potentiels au placebo [21] :

- La monoamine-oxydase A (MAO-A)

Son rôle est de catalyser des monoamines. (MAO-A métabolise la sérotonine)

Le gène MAOA est lié à l'X, ainsi qu'au gène rs6323 commun (G à T). Chez les femmes homozygotes pour l'allèle T, on retrouve une réduction de l'activité enzymatique de 75%, ainsi que chez les hommes hémizygotés avec un allèle T.

La réponse au traitement placebo a été examinée en fonction du gène codant pour la MAO-A, chez des patients souffrant de dépression.

L'essai clinique comportait trois groupes avec des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture (ISRS) (la venlafaxine, la sertraline, ou la fluoxétine) et un groupe placebo.

Les individus avec les génotypes de faible activité de MAOA ont eu une réponse supérieure au placebo que ceux avec les génotypes de MAOA de haute activité.

3. Le gène DRD3

Autre gène modifiant la réponse placebo : Rs6280 code pour un récepteur de la dopamine DRD3. Le récepteur peut comporter soit une sérine, soit une glycine en fonction du gène. La forme glycine/DRD3 a une plus grande affinité pour la dopamine que le récepteur contenant la sérine.[21]

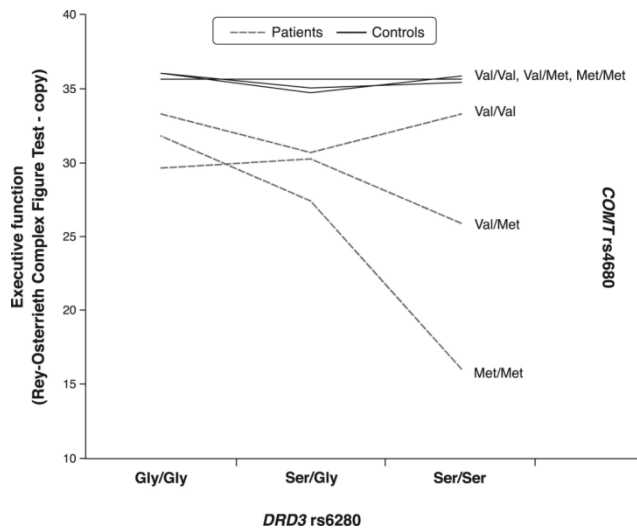


Figure 20 : Analyse du récepteur pour la dopamine[21]

Les deux autres voies neurologiques impliquées dans la réponse au placebo sont les endocannabinoïdes et la sérotonine. Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs se fixant sur les récepteurs cannabinoïdes, CB1 et CB2, et sont impliqués dans l'analgésie. Les effets de la variation génétique dans (FAAH), la principale enzyme de dégradation des endocannabinoïdes, ont été examinés dans une petite étude. Cette étude a révélé que les homozygotes pour l'allèle FAAH Pro129 (augmentent les niveaux d'endocannabinoïdes dans le cerveau) ont rapporté plus d'analgésie induite par le placebo,

Par exemple, dans un essai clinique, les individus homozygotes pour la faible activité rs4680 COMT Met ont de meilleurs résultats lorsqu'ils sont traités avec le placebo que lorsqu'ils sont traités avec le médicament «tolcapone» (un inhibiteur de la COMT utilisé pour traiter la maladie de Parkinson). [21] Inversement, les patients homozygotes val ont leur symptôme amélioré avec tolcapone par rapport au traitement par le placebo. Ces découvertes ont été interprétées comme la drogue «ne fonctionne pas» pour l'allèle met homozygotes, mais une interaction hypothèse gène-médicament placebo pourrait également être appliquée à ces résultats différentiels. Considérons, par exemple, un individu qui est dopaminergique dominante et tend à être plus sensible au placebo dans les études de la douleur : sa réponse au placebo dans un essai de dépression pourrait différer significativement selon qu'ils étaient sérotoninergique dominante ou récessif. Par conséquent, la compréhension de l'effet du placebo et la façon dont cet effet varie en fonction des différentes maladies et des différents traitements peuvent être un facteur important afin d'aboutir à une médecine personnalisée.

Par exemple, une bonne preuve suggère que les personnes homozygotes pour la faible activité rs4680 COMT (met/met) sont plus susceptibles de répondre à la morphine que les homozygotes pour l'allèle Val (Val /val).

L'enzyme COMT, joue un rôle clé dans la zone préfrontale et le mésencéphale pour la sécrétion de la dopamine.

Les individus Met / Met ont donc une plus grande tendance à rechercher et à apprécier les récompenses et la réponse au placebo est la plus élevée lorsqu'ils sont traités par un accueil chaleureux, attentionné du praticien.

Conclusion

Comme cela a été démontré tout au long de la thèse, un effet placebo n'est pas une substance inerte, mais tout un ensemble d'éléments qui vont activer certaines zones cérébrales et provoquer une réaction «neurobiochimique» [25] pour aboutir à un véritable effet clinique. Les effets placebos sont depuis toujours un élément de la pratique médicale et ont une action chaque fois qu'un patient entre dans un contexte médical. Ces actions bien qu'elles puissent fournir un soulagement réel des symptômes, ne sont pas en mesure de guérir véritablement une pathologie. Comme on a pu le voir pour la maladie de Parkinson, où certes les neurones dopaminergiques vont augmenter la production et la sécrétion de dopamine, mais en rien restaurer les neurones dopaminergiques détruits.

De plus, l'effet placebo ne se résume pas uniquement à des médicaments placebo mais à l'environnement du patient, son passé médical, sa génétique et les autres points vus précédemment peuvent considérablement améliorer l'efficacité des médicaments.

Notamment la génétique du patient. Une liste croissante de neurotransmetteurs sécrétés dans les voies de médiation de la réponse au placebo offre tout un panel de gènes candidats. D'après les différentes études effectuées et qui ont été décrites ci-dessus, la variation génétique dans les voies dopaminergiques, opioïdes, cannabinoïdes, et sérotoninergiques suggèrent que la variation dans la synthèse, la signalisation et le métabolisme de ces neurotransmetteurs contribuent à la variation de la réponse au placebo.

La recherche sur l'effet placebo peut, en prenant l'exemple du gène COMT, l'analyser dans la population. Elle serait efficace et peu coûteuse et permettrait d'identifier une proportion importante de répondeurs au placebo et donc de pouvoir, lors des essais cliniques, prévoir l'exclusion des sujets génétiquement répondeurs au placebo et l'inclusion de patients non répondeurs au placebo. Elle permettrait aussi, de proposer une thérapeutique plus efficace en fonction de si le patient est répondeur ou non au placebo.

Glossaire

L'échelle du génome étude d'association (GWAS) : est une étude utilisée pour analyser et comparer la variation des gènes à travers un grand nombre d'individus. Celle-ci permet d'identifier les gènes qui sont associés à l'incidence d'une maladie, quel traitement pourrait être efficace et comment la prévenir.

Interactome : C'est le terme donné à l'ensemble des interactions moléculaires au sein la cellule. Par conséquent, l'interactome cherche à définir la physique et les influences biochimiques gènes, protéines, médicaments à petites molécules, miRNA, et d'autres réseaux biomoléculaires exerçant les uns sur les autres dans une situation sans pathologie ou lors d'une maladie.

La fréquence de l'allèle mineur (MAF) : est la fréquence à laquelle se trouve l'allèle d'un variant dans une . Exemple : si pour un , il existe deux allèles a et b dans une population composée de quatre hétérozygotes et deux homozygotes de a, alors la fréquence allélique de a est de $8/12 = 0,67$, tandis que la fréquence allélique de b est de $4/12 = 0,33$.

Pharmacogénomique : l'étude du lien entre génome et réponse individuelle à un traitement médicamenteux.

Placebome : le groupe de molécules ou dérivés liés au génome qui affectent la réponse d'un individu à un traitement placebo.

Polymorphismes de nucléotides simples (SNP) : les sites dans le génome qui diffèrent par la séquence nucléotidique de l'ADN et, par conséquent, donne lieu à une variabilité génétique

Liste des abréviations

ACC :cortex cingulaire antérieur

CRH :corticolibérine

ACTH :corticotestimuline

ANSM :l'Agence nationale du médicament et des produits de santé

CCK :cholécystokinine

c-Fos : protéine constituée de 380 acides aminés et son gène est présent sur le chromosome 14 humain

COMT : Catéchol-O-méthyl transférase

CPP comite de protection des personnes

CPP :test de préférence de lieu

DAT : transporteur

HPP :salle 2

HPT :test de plaque chauffante

HPWL :les latences de retrait de patte arrière

IFN- γ : l'interféron gamma

IL : interleukine

IRM : imagerie par résonance magnétique

L-DOPA :L-3,4-dihydroxyphénylalanine

LPP :salle 1

Met:methionine

MPC :Groupe de méditation de pleine conscience

PET :tomographie par émission de positons

SCI : syndrome du colon irritable

TH :La tyrosine hydroxylase

Val:valentin

VTA :zone tegmentale ventrale

Bibliographie

1. Larousse encyclopédie.
2. Ted J. Kaptchuk and Franklin G. Miller. « Placebo Effects in Medicine ». Ph.D. July 2, 2015.
3. Rémy Boussageon. «Placebo et effet placebo Cinquième partie : la difficile mesure de l'effet placebo. Et si l'effet placebo n'existait pas ?». *Médecine*. Mai 2013.
4. Fabrizio Benedetti, Elisa Carlino and Antonella Pollo. « How Placebos Change the Patient's Brain ». *Neuropsychopharmacology*. (2011) 36, 339–354 doi:10.1038/npp.2010.81; published online 30 June 2010
5. Patrick Lemoine. « Les origines ». *Medscape*. 11 sept 2015.
6. Institut National du Cancer.
7. Comité de Protection des Patients du CHU Toulouse.
8. Rémy Boussageon. « Placebo et effet placebo Quatrième partie : la difficile mesure de l'effet placebo « L'erreur de Beecher » ». *Médecine*. Mars 2013.
9. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. « The mechanism of placebo analgesia ». *Lancet*. 1978;2(8091):654-7.
10. Patrick Lemoine. « Comment ça marche? » *Medscape*. 30 oct. 2015.
11. In-Seon Lee, Bombi Lee, Hi-Joon Park, Håkan Olausson, Paul Enck, and Younbyoung Chaea, « A new animal model of placebo analgesia: involvement of the dopaminergic system in reward learning ». *Published online*. 2015 Nov. 25. doi: 10.1038/srep17140.
12. Stéphanie Lavaud. « La méditation de pleine conscience serait plus efficace qu'un placebo sur la douleur : décryptage ». *Medscape*. 30 nov. 2015.
13. Sarah C. Lidstone, PhD; Michael Schulzer, MD, PhD; Katherine Dinelle, MSc; Edwin Mak, BSc; Vesna Sossi, PhD; Thomas J. Ruth, PhD; Raul de la Fuente-Fernandez, MD; Anthony G. Phillips, PhD; A. Jon Stoessl, MD. « Effects of Expectation on Placebo-Induced Dopamine Release in Parkinson Disease ». *ArchGenPsychiatry*.2010;67(8):857-865.
14. Damien G Finnissa, Ted J Kaptchukb, Franklin Millerc, and Fabrizio Benedettid, « Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances ». 2010 February 20; 375(9715): 686–695. doi:10.1016/S0140-6736(09)61706-2.

15. RémyBoussageon¹ Jean-Jacques Aulas² « Placebo et effet placebo Sixième partie : mécanismes explicatifs de l'effet placebo ». *Médecine*. Décembre 2014.
16. Kumar, Rahul, and Vikram K Yeragani. "Psyche and Soma: New Insights into the Connection." *Indian Journal of Psychiatry* 52, no. Suppl 1 (January 2010): S233–239. doi:10.4103/0019-5545.69238.
17. Peter Parham, « Système immunitaire », éditeur De Boeck, 2003.
18. Levy-Soussan, A. Galinowski E. Tanneau P. «Psycho-immunologie». *Encyclopédie Médico-chirurgicale Editions Scientifiques et Médicale Elsevier SAS*, 2002, pp. 37-040-A-20.
19. Ader R, Cohen N. « Behaviorally conditioned immunosuppression 1975 Jul-Aug;37(4):333-40.
20. M. Goebel, A. Trebst, J. Steiner, Y. Xie, M. Exton, S. Frede, A. Canbay, M. Michel, U. Heeman, M. Schedlowski. « Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans ». *The FASEB Journal*. 2002, Vol. 16, 1869 - 1873.
21. Kathryn T. Hall^{1, 2}, Joseph Loscalzo³, and Ted J. Kaptchuk. « Genetics and the placebo effect: the placebome ». *Trends in Molecular Medicine*. May 2015, Vol. 21, No. 5.
22. Chris Barkus, Clio Korn, Katharina Stumpfenhorst, Linda M Laatikainen, Dominic Ballard, Sheena Lee, Trevor Sharp, Paul J Harrison, David M Bannerman, Daniel R Weinberger, Jingshan Chen and Elizabeth M Tunbridge. « Genotype-Dependent Effects of COMT Inhibition on Cognitive Function in a Highly Specific, Novel Mouse Model of Altered COMT ». *Activity Neuropsychopharmacology*. (2016) 41, 3060–3069; doi:10.1038/npp.2016.119;10 August 2016.
23. Kathryn T Hall^{1, 2} and Ted J Kaptchuk « Genetic biomarkers of placebo response: what could it mean for future trial design? » *Clin Investig (Lond)*. 2013 April. 1; 3(4): 311–314. doi:10.4155/cli.13.8.
24. Kathryn T. Hall, Anthony J. Lembo, Irving Kirsch, Dimitrios C. Ziogas, Jeffrey Douaiher, Karin B. Jensen, Lisa A. Conboy, John M. Kelley, Efi Kokkotou, Ted J. Kaptchuk. « Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome ». October 23, 2012.
25. Jean-Yves Nau. « Comment user au mieux des effets placebos ? ». *Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch*. 10 mars 2010.
26. svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php

2.5 Échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson : Unified Parkinson's Disease Rating Scale UPDRS (1985)

2.5.1 Guide d'évaluation de l'UPDRS

2.5.1.1 État mental, comportemental et thymique

1 Affaiblissement intellectuel	
Absent	0
Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements sans autre difficulté	1
Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage	2
Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes	3
Perte mnésique sévère avec uniquement conservation de sa propre orientation. Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être seul	4
2 Troubles de la pensée (en rapport avec la démeur ou une association médicamenteuse)	
Aucun	0
Rêves animés	1
Hallucinations bénignes critiquées	2
Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées : peuvent gêner les activités quotidiennes	3
Hallucinations continues. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même	4
3 Dépression	
Absente	0
Périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines	1
Dépression durable (une semaine ou plus)	2
Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, pertes de poids, perte d'intérêt)	3
Dépression durable avec symptômes végétatifs et pensées ou intentions suicidaires	4
4 Motivation-Initiative (Akinesie)	
Normale	0
Moins franche qu'à l'habitude : plus passif	1
Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières	2
Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières	3
Absence d'initiative, perte totale d'intérêt	4

DISEASE/SYSTEM	MECHANISMS	REFERENCES
Pain	Activation of endogenous opioids and dopamine (placebo). Activation of CCK and de-activation of dopamine (nocebo)	Levine et al 1978, Benedetti 1996, Amanzio and Benedetti 1999, Benedetti et al 1997, 2006; Scott et al 2008
Parkinson's disease	Activation of dopamine in the striatum and changes in activity of neurons in basal ganglia and thalamus	de la Fuente-Fernandez et al 2001 Benedetti et al 2004, 2009
Depression	Changes of electrical and metabolic activity in different brain regions, e.g. ventral striatum	Leuchter et al 2002, Mayberg et al 2002
Anxiety	Changes in activity of the anterior cingulate and orbitofrontal cortices. Genetic variants of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase 2	Petrovic et al 2005 Furmark et al 2008
Addiction	Changes of metabolic activity in different brain regions	Volkow et al 2003
Autonomic responses to DBS	Change of neuronal excitability in limbic regions	Lanotte et al 2005
Cardiovascular	Reduction of β -adrenergic activity of heart	Pollo et al 2003
Respiratory	Conditioning of opioid receptors in the respiratory centres	Benedetti et al 1999
Immune system	Conditioning of some immune mediators (e.g., IL-2, IFN- γ , lymphocytes)	Ader et al 1975 Goebel et al 2002
Endocrine system	Conditioning of some hormones (e.g., growth hormone, cortisol)	Benedetti et al 2003
Physical performance	Activation of endogenous opioids and increased muscle work	Benedetti et al 2007 Pollo et al 2008
Alzheimer's disease	Prefrontal executive control and functional connectivity of prefrontal areas	Benedetti et al 2006

Figure 1.
The principal placebo mechanisms that have been unraveled across different medical conditions and systems/apparatuses

RESUME en français

L'effet placebo a longtemps été considéré comme une nuisance et de nombreuses controverses ont existé. Aujourd'hui, il représente un véritable champ de recherche, puisqu'en réalité il n'existe pas un seul, mais de nombreux effets placebos, avec différents mécanismes. Il existe également des gènes impliqués dans la réponse au placebo, dont un gène en particulier réellement étudié : la COMT. D'après les différentes études, la variation génétique dans les voies dopaminergiques, opioïdes, cannabinoïdes et sérotoninergiques suggèrent que la variation dans la synthèse, la signalisation et le métabolisme de ces neurotransmetteurs contribuent à la variation de la réponse au placebo. Analyser l'effet placebo dans la population permettrait d'identifier une proportion de répondeurs au placebo et donc, de pouvoir lors des essais cliniques les exclure, afin d'éviter les biais, mais aussi, de proposer une thérapie plus efficace.

Titre et résumé en anglais

THE PSYCHE'S EFFECTS ON HUMAN'S BODY AND THE PLACEBO EFFECTS

The placebo effect has long been considered a nuisance and numerous controversies have existed. Nowadays it represents a real field of research, as it does not exist in fact one but many placebo effects with different mechanisms. Also genes exist that are involved in the response to the placebo with one gene in particular really studied: the COMT. According to the different studies, the genetic variation in the dopaminergic, opioid, cannabinoid and serotonergic ducts suggest that the variation in the synthesis, the signaling and the metabolism of these neurotransmitters contribute to the variation of the response to the placebo. Analyzing the placebo effect in the population would allow identifying a proportion of responders to the placebo and therefore being able to exclude them during the clinical tests, in order to avoid bias but also to offer a more effective therapeutics.

MOTS-CLES : Effet placebo, analgésie placebo, dopamine, génétique, Catéchol-O-méthyl transférase.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Pharmacie officinale

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : UFR Pharmacie, 35 chemin des Maraichers, 31400 Toulouse.

DIRECTEUR DE THESE : GAIRIN Jean-Edouard