

Placebo et douleur chronique

Quelle place ?

Professeur Gilberte Robain

Service de MPR

Groupe hospitalier Charles Foix

ER6 UPMC 06

LA SOUFFRANCE
EST UN
CUNSEIL

TOYOTA COROLLA

F-5034 - MD

Comment se situer devant l'utilisation de placebo

- Est ce efficace ?
- En les utilisant trompe t-on le patient?
- Est ce que les malades répondeurs sont des simulateurs?
- Comment marche un placebo
- Quelle est leur place dans l'arsenal thérapeutique ? (sont ils utiles uniquement dans les essais)

Déclaration d'Helsinki

- Les bénéfices, les risques, les contraintes et l'efficacité d'un nouveau traitement doivent être comparé aux méthodes thérapeutiques, diagnostiques ou prophylactiques de référence. Ceci ne doit pas exclure l'utilisation de placebo ou d'un traitement quelconque dans les études lorsqu'il n'existe pas de méthode thérapeutique, diagnostique ou prophylactique ayant une efficacité prouvée

Mode d'action

- Chaque traitement physique ou pharmacologique a au moins deux effets
 - Effet lié directement au traitement
 - Effet inhérent lié à la perception que le traitement a été pris (effet placebo), avec un effet d'anticipation sur l'effet attendu

Définition

- Mot latin : « je dois plaire »
- Traditionnellement le placebo a une connotation négative depuis 1811
 - Défini comme un traitement donné par un médecin pour n'importe quel symptôme plus pour plaire que pour améliorer le patient

Effet placebo

- Défini comme un effet attribuable à un comprimé, une potion, une procédure physique ou autre, qui n'est pas attribuable à ses effets pharmacologiques ou à un effet spécifique

Efficacité

- Efficacité prouvée
- Dans la douleur mais également dans d'autres troubles ou maladie
 - Dépression y compris la mélancolie
 - Urgenturie
 - Asthme
 - Ulcère de l'estomac
 - Parkinson
 - ...

Absence d'efficacité

- Démence surtout à un stade avancé avec atteinte frontale
- Épilepsie (études contradictoires)
- Schizophrénie

Type de patients répondeurs

- au moins 30% de la population est répondeur dans la douleur chronique
- Pas de profil spécifique
- N'est pas dépendant
 - Âge
 - Sexe
 - Niveau socio-culturel
 - MMPI

The placebo effect in neurological disorders

Lancet neurology 2002, 85-91

Pourquoi comprendre l'effet placebo

- Aide à mettre en place des essais cliniques sans double aveugle :
 - La chirurgie
 - Les TT comportementaux
- Les mécanismes d'action sont mieux connus
 - Zones cérébrales
 - Neurotransmetteurs...

Effet placebo une réponse psycho-biologique

- Notion d'anticipation et de connaissance de l'effet avec un conditionnement positif: (exemple de l'aspirine)
- Une partie de l'effet peut être augmentée par la verbalisation de l'effet attendu, la répétition des actes conditionnant.

Mécanisme d'action

- Plusieurs études montrent les modifications en IRMf dans l'analgésie par effet placebo:
 - Diminution de l'activation du thalamus, de l'insula et anticipation de l'augmentation d'activation du cortex préfrontal (l'analgésie induite par le placebo modifie les réponses émotionnelles à la douleur)
 - Même modifications observées par la vision de placebo « émotionnel » et d'antalgie placebo

Molecular Pain 2006, 2, 30, 1-16

Mode d'action du placebo dans la douleur

- Activation du cortex cingulaire proche de ce qui est observé après une injection de morphine
- Effet antagonisé par la naloxone

Exemple d'expérience

- Tester les modifications d'activation cérébrale en IRM f induites par le conditionnement pré-stimulation et l'utilisation en per stimulation douloureuse d'un placebo

Watson A et al. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception Pain 2009, 145 24-30

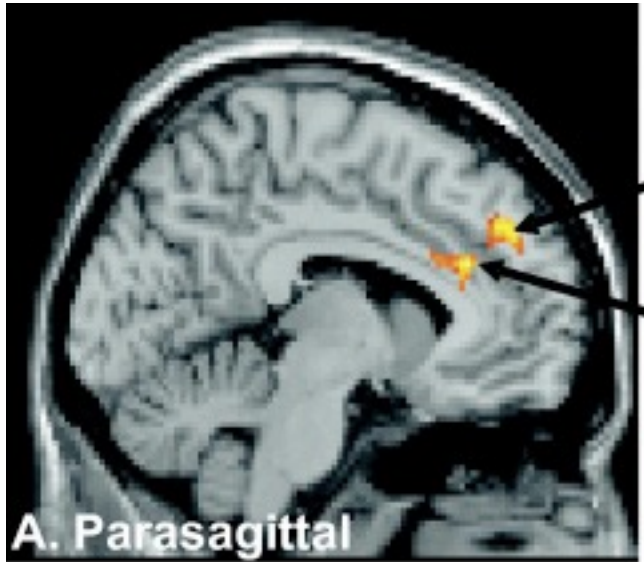
Protocole

- Session Factice
 - Stimulation pre-conditionnante 7/10
 - Crème inactive (mais ne savent pas que inactive)
 - Stimulation conditionnante 3/10 sans dire intensité diminue
 - Stimulation post conditionnante 7/10
- Session conditionnante
 - Même chose mais les intervenants savent que la crème est inactive et que la deuxième stimulation est moins forte

Résultats

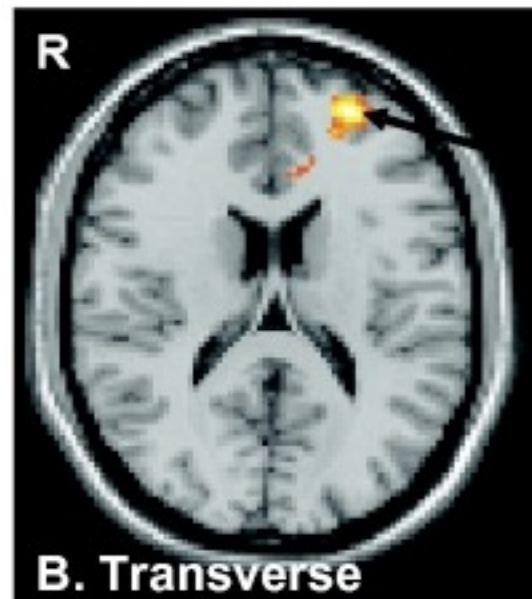
- Dans la session test pas de différence entre les sessions pré et post conditionnante
- Dans la session factice diminution du seuil de la douleur dans la session post conditionnante et dans la session conditionnante
- En IRM f pas de différence entre pré moins per conditionnement entre les deux sessions (permet d'analyser les post entre deux sessions)

Résultats RMIf



Médiofrontal Gauche

Cortex cingulaire



Pre frontal
gauche

Orbito-frontal bilatéral

IRMf et prédiction d'un effet placebo pour la douleur

- Lors d'un protocole complexe, utilisant analgésie par lidocaine et stimulation douloureuse, le degré d'activation du cortex pre-frontal lors de stimulations douloureuses permet de prédire individuellement les patients répondant à un effet placebo

Seifert et al. Medial prefrontal cortex activity is predictive for hyperalgesia and pharmacological antihyperalgesia. J Neurosci 2009, 29, 6167-6175

Neuromédiateurs

- Pour la douleur
 - Système opioïde endogène, système dopaminergique
 - Activité β adrénergique
- Pour la dépression et le stress
 - Système sérotoninergique
 - Système noradrénergique
- Mémoire et anticipation
 - Système dopaminergique

Modifications de la réponse

- En fonction du mode d'administration
- En fonction de la connaissance des patients
- En fonction du discours
- En fonction de la conviction du praticien
- En fonction du type d'étude
- En fonction des centres
- En fonction de la région de l'étude

Exclure les patients répondeurs

- Dans certaines études les patients répondeurs placebo sont exclus pour mieux analyser les réponses
- Cela est discutable car les patients adhérents à une intervention avec un bras placebo sont plus compliant au TT que les autres.
- L'effet d'un TT est l'association d'un effet du TT et d'un effet non spécifique « placebo ».

En fonction du mode d'administration

- Par ordre décroissant d'efficacité
 - Chirurgie
 - Injection visible/non vue (post op 6 à 8 mg de morphine/sérum physiologique)
 - Comprimés
- Par nombre de prise
 - 4 mieux que 2 (ulcère de l'estomac 44,2% versus 36,2% de guérison)

Ancienneté du traitement

- Les nouveaux médicaments sont plus efficaces que les anciens
- Dans une étude contre un traitement ancien, ne pas négliger dans l'efficacité l'effet placebo du nouveau TT
 - Dans le TT de l'ulcère de l'estomac l'effet de la cimetidine était de 71% lorsqu'elle est apparue sur le marché contre 64% quelques années après
 - Dans l'ulcère l'effet placebo 0% à 100% selon les études

Notion d'efficacité du traitement contexte socio-culturel

- L'efficacité des médicaments dans le traitement de la dépression a augmentée de 40 à 55% en 20 ans
- L'efficacité du placebo également 20 à 35%

Le fait de savoir qu'un traitement est efficace
augmente l'effet du traitement

Notion d'efficacité du traitement

- Lorsque dans une étude contre placebo le patient sait qu'il y a un placebo, l'efficacité du traitement et du placebo diminue
- Notion de prix (Monde 2008) : plus un médicament est cher plus il est efficace

Effet médecin

- Un message fort du médecin sur l'effet du traitement
- Une empathie du prescripteur et du soignant améliore l'efficacité du traitement dans la douleur : c'est probablement l'effet le plus important

En pratique

- Nécessité d'utiliser toutes les ressources à notre disposition pour améliorer l'efficacité des TT
 - Prévenir que le TT donné est antalgique
 - Donner le TT antalgique de façon visible différencié des autres traitements
 - Vérifier et insister sur la lisibilité de son efficacité

En pratique

- En n'oubliant pas l'effet placebo cela permet de ne pas effectuer une escalade des TT
- C'est une réponse adaptée à certaines douleurs
 - Outil de discussion avec le patient
 - Outils de réponse pour les soignants

En conclusion

- La prise en charge de la douleur est pluridisciplinaire et multiples avec des prises en charges associées
- Le traitement médicamenteux n'est pas la seule réponse
- Le placebo peut être une réponse adaptée à certaines demandes

Bibliographie

- Oken BS. Placebo effects : clinical aspects and neurobiology Brain 2008, 131, 2812-2823
- Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. Neurology. 2008, 26, 677-84.