

2<sup>e</sup> congrès international francophone de soins palliatifs

23<sup>e</sup> congrès du Réseau de soins palliatifs du Québec

5 au 7 mai 2013

Palais des congrès de Montréal  
Québec, Canada

**Mécanismes du placebo et du nocebo**  
Augmenter l'effet thérapeutique et éviter le sabotage

Serge Marchand, Ph.D.

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke  
Centre de recherche clinique Étienne-LeBel

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE  
Faculté de médecine et des sciences de la santé

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Support financier pour la recherche, conférences ou comités aviseurs pour:

- IRSC, FQRS, RQRSD
- Purdue Pharma
- Lilly
- Astra-Zeneca
- Janssen
- Mundipharma
- Pfizer
- Servier

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Cet analgésique est vraiment puissant!

Tu es dans le groupe placebo!

**Endogenous pain modulation**

1 2 3

Act. A, B, C

Méencéphale

Bulbe rachidien

SGPA

NRM

Voies spinotomiales et spinobulbaires

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## MÉCANISMES DE L'ANALGÉSIE PLACEBO



---

---

---

---

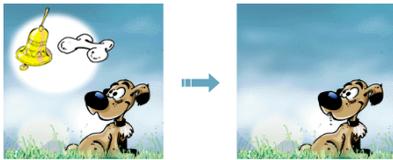
---

---

---

---

### Conditionnement



---

---

---

---

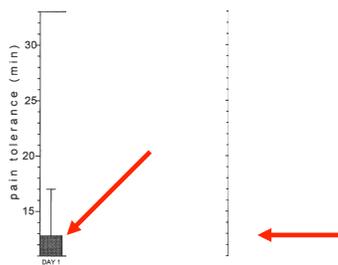
---

---

---

---

## PLACEBO



Benedetti et al, 2001

Le conditionnement morphine est

---

---

---

---

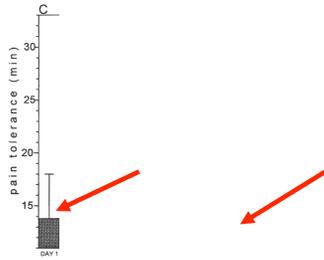
---

---

---

---

# PLACEBO



Benedetti et al, 2001

Conditionnement AINS est

---

---

---

---

---

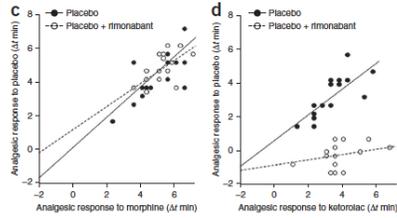
---

---

---

## Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors nature medicine

Fabrizio Benedetti<sup>1</sup>, Martina Amanzio<sup>2</sup>, Rosalba Rosato<sup>2,3</sup> & Catherine Blanchard<sup>4</sup>



Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R. & Blanchard, C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine* 17, 1228-1230, (2011).

---

---

---

---

---

---

---

---

## TENS : Neuropharmacologie



### TENS conventionnal

Non-Opioidergique ?



### TENS acupuncture

Opioidergique ?




---

---

---

---

---

---

---

---

## Types de TENS

### TENS conventional

- Stimulation des fibres A $\beta$
- Théorie du portillon(spinal)
- Récepteurs  $\delta$  Opiïdes

### TENS acupuncture

- Stimulation des fibres A $\delta$
- Analgésie par contre-irritation
- Récepteurs  $\mu$  Opiïdes

TENS analgesia (both conventional and acupuncture-like) are opioidergics  
(Siuka et al., 1999; Kalra et al., 2001; Léonard et al., 2008)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Et chez l'humain ?



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



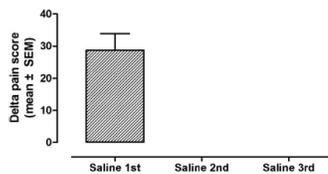
PAIN<sup>®</sup> 151 (2010) 215-219

PAIN<sup>®</sup>

www.elsevier.com/locate/pain

Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone

Guillaume Léonard, Philippe Goffaux, Serge Marchand \*  
Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusion

- Une pré-exposition à un traitement inefficace, même en toute connaissance, bloque l'effet d'un traitement efficace subséquent !

WHO's Pain Relief Ladder  
Start Low go Slow ?



• Est-ce que l'échelle de l'OMS conduit à une pré-exposition à des traitements inefficaces et ainsi à la réduction du traitement efficace qui arrive tardivement?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les attentes

Placebo

Nocebo




---

---

---

---

---

---

---

---

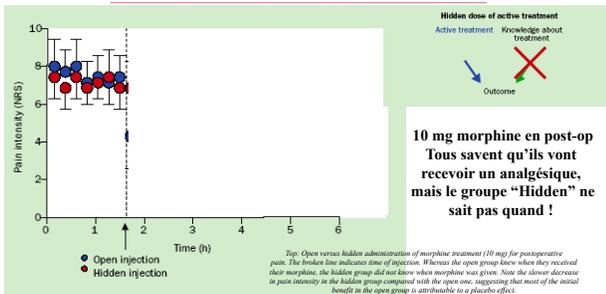
---

---

## Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease

Lancet Neurol 2004; 3: 679-84

Luana Colloca, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, and Fabrizio Benedetti




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





### Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation

Serge Marchand<sup>a,b,c,e,\*</sup>, Ron C. Kupers<sup>d</sup>, M. Catherine Bushnell<sup>d,e</sup>, Gary H. Duncan<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Faculté de Médecine, Neurochirurgie, Université de Sherbrooke, 3001 12e Avenue Nord, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

<sup>b</sup>Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, Abitibi-Témiscamingue, QC, Canada

<sup>c</sup>Centre de Recherche en Sciences Neurologiques, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>d</sup>Department of Anaesthesia, McGill University, Montréal, QC, Canada

<sup>e</sup>Faculty of Dentistry, McGill University, Montréal, QC, Canada

<sup>f</sup>Center for Functionally Integrative Neuroscience (CFIN), Aarhus University, Aarhus, Denmark

Received 26 February 2003; received in revised form 8 May 2003; accepted 10 June 2003

Est-ce qu'un effet placebo peut être présent 10 ans après le début d'un traitement?

---

---

---

---

---

---

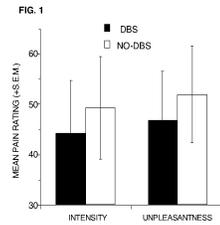
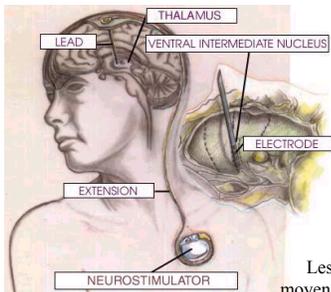
---

---

---

---

### Marchand et al., Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation, PAIN 2003



Les patients rapportent une efficacité moyenne de 50% de réduction de la douleur avec leur stimulateur thalamique

---

---

---

---

---

---

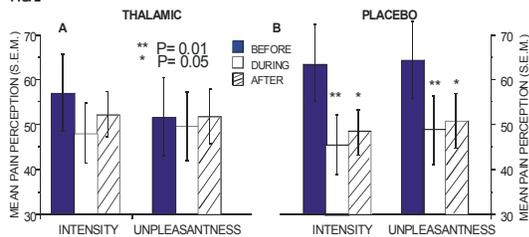
---

---

---

---

FIG. 2



Présenté en double aveugle au labo, il y a un important effet placebo !

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation

Serge Marchand<sup>a,b,c,e,\*</sup>, Ron C. Kupers<sup>d</sup>, M. Catherine Bushnell<sup>d,e</sup>, Gary H. Duncan<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Faculté de Médecine, Neurochirurgie, Université de Sherbrooke, 3001 12e Avenue Nord, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

<sup>b</sup>Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, Abitibi-Témiscamingue, QC, Canada

<sup>c</sup>Centre de Recherche en Sciences Neurologiques, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>d</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montréal, QC, Canada

<sup>e</sup>Faculty of Dentistry, McGill University, Montréal, QC, Canada

<sup>f</sup>Center for Functionally Integrative Neuroscience (CFIN), Aarhus University, Aarhus, Denmark

Received 26 February 2003; received in revised form 8 May 2003; accepted 10 June 2003

Est-ce qu'un effet placebo peut être présent 10 ans après le début d'un traitement?

**OUI!**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mécanismes inhibiteurs

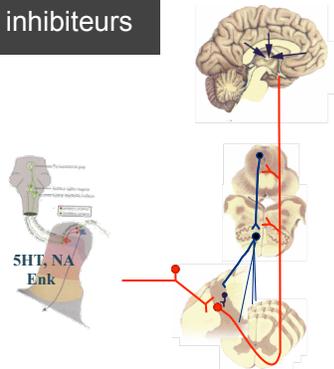
#### Système descendant

Contrôles

Inhibiteurs

Diffus

Nociceptifs



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



#### Research Report

### An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans

Yannick Tousseignant-Lafamme<sup>a</sup>, Stéphanie Pagé<sup>a</sup>, Philippe Goffaux<sup>a</sup>, Serge Marchand<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Centre de Recherche Clinique Étienne-Le Bel, Université de Sherbrooke, QC, Canada

<sup>b</sup>Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

**Avant**



**Conditionnement**



**Après**



---

---

---

---

---

---

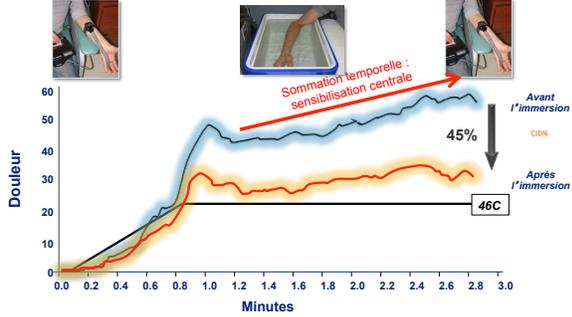
---

---

---

---

## Sujets sains




---

---

---

---

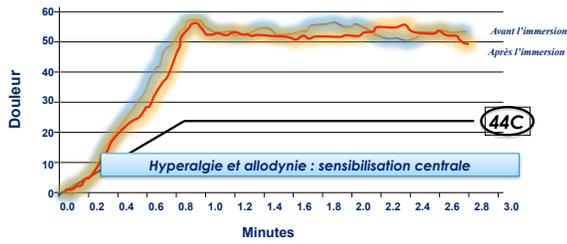
---

---

---

---

## CIDN dans les cas de fibromyalgie




---

---

---

---

---

---

---

---

## Dysfonction des CIDN

- Déficits dans les céphalées de tension (Pielsticker, PAIN 2005)
- Déficits dans le colon irritable (Wilder-Smith, C.H., Gut 2004)
- Déficits dans la névralgie du trijumeau (Léonard, Marchand, 2009)
- \*Déficits liés aux traitements ?
- ...

\* Ram et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain—new perspective of opioid-induced hyperalgesia. Pain 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

**PAIN**  
 Pain 131 (2009) 22–28  
 www.elsevier.com/locate/pain

Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk

David Yarnitsky <sup>a,\*</sup>, Yonathan Crispel <sup>a</sup>, Elon Eisenberg <sup>b</sup>, Yelena Granovsky <sup>a</sup>, Alon Ben-Nun <sup>a</sup>, Elliot Sprecher <sup>a</sup>, Lael-Anson Best <sup>a</sup>, Michal Granot <sup>a</sup>

L'inefficacité des CIDN est l'un des meilleurs prédicteurs du risque de développer une douleur chronique post-opératoire !

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**PAIN**  
 PAIN<sup>®</sup> 153 (2012) 1193–1198  
 www.elsevier.com/locate/pain

Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy

David Yarnitsky <sup>a,b,c</sup>, Michal Granot <sup>a</sup>, Hadas Nahman-Averbuch <sup>a</sup>, Mogher Khamis <sup>d</sup>, Yelena Granovsky <sup>a,b</sup>

Fig. 1. Drug efficacy and pretreatment CPM. Patients with less efficient CPM (positive scores) reported higher drug efficacy and vice versa.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**QST de l'inhibition centrale**

CIDN:

- Thermode + bain circulant (complexe et dispendieux, pas un bon outil clinique)

Test clinique:

- Sphygmomanomètre + algomètre à pression (Lewis, GN et al. Pain Res Manag, 2012).
- Pression sur point sensibles: durée et étendue de la douleur post-stimulation (pas un test standardisé)

---

---

---

---

---

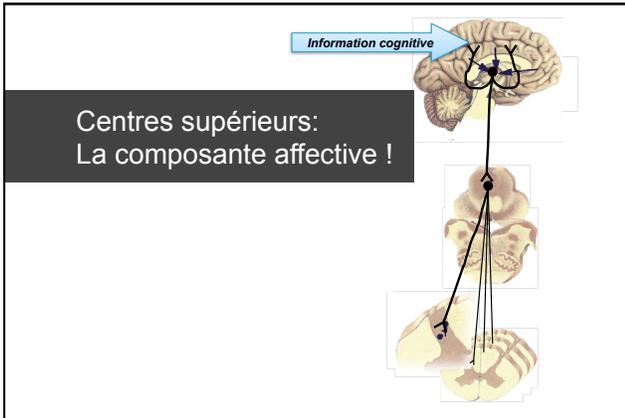
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

« Descending Analgesia – When the Spine Echoes What the Brain Expects »

Qu'arrive-t-il aux CIDN si on s'attend à une hyperalgie au lieu d'une analgésie?

Réflexe spinal (R111)

**Douleur**

Bain d'eau froide pour déclencher l'activité des CIDN

Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia—when the spine echoes what the brain expects. Pain 2007.

---

---

---

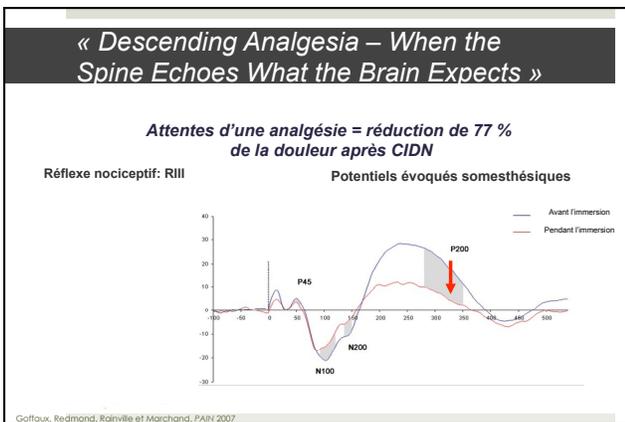
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

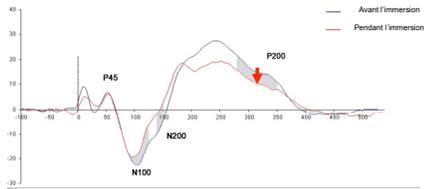
---

## « Descending Analgesia – When the Spine Echoes What the Brain Expects »

Attentes d'une hyperalgie = réduction de 0 % de la douleur après CIDN

Réflexe nociceptif: RIII

Potentiels évoqués somesthésiques



Goffaux, Redmond, Rainville et Marchand, PAIN 2007

---

---

---

---

---

---

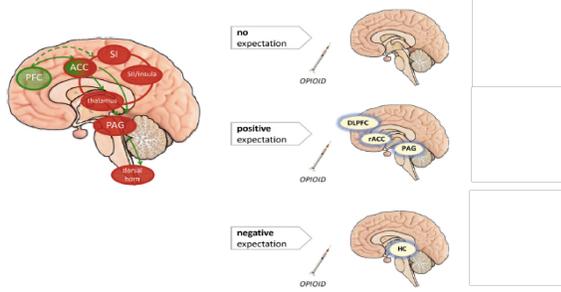
---

---

---

---

## Attentes et réponse au traitement



Bingel, Tracey, Weich. Neuroimaging as a tool to investigate how cognitive factors influence analgesic drug outcomes. Neurosc Lett, 2012

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

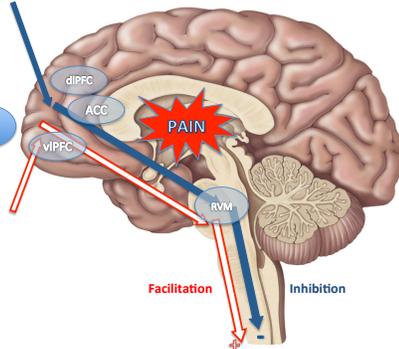
## Placebo

Anti-nociceptive  
Opioids  
Dopamine  
Cannabinoid

Expectations  
Conditioning

## Nocebo

Pro-nociceptive  
Cholecystokinine




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Placebo et nocebo en clinique

### Conditionnement

- L'importance de la première impression:
  - Conditionnement (placebo ou nocebo) du traitement précédent
- « *Start low, go slow* »: maybe, but start wisely (Meilleur effet le plus tôt possible)

### Attentes

- Ce que vous dites au patient à un effet majeur sur les résultats:
  - Vous pouvez bloquer ou améliorer les effets thérapeutiques
- Vérifier et influencer positivement les attentes des patients à propos du traitement:
  - Trop élevé= but impossible; Trop peu= réduit l'effet placebo et induit un nocebo

### Effet et durée du placebo:

- Peut avoir des effets majeurs; voir supérieur au traitement actif!
- Peut perdurer très longtemps, surtout si l'effet est accompagné d'une effet du traitement actif (même très petit) !

---

---

---

---

---

---

---

---