

30 novembre

12- Influences émotionnelles de l'environnement social : complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire

Cours :

Intro sur l'origine des émotions, phénomène emblématique du rapport entre le corps et le cerveau

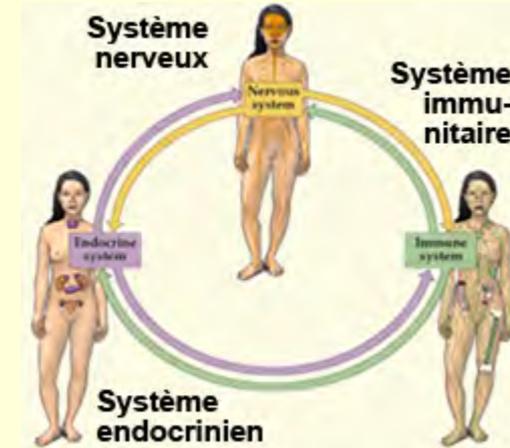
Neuro-endocrinologie et le concept de « neurohormone »

Psycho-neuro-immunologie : les effets néfastes du stress chronique

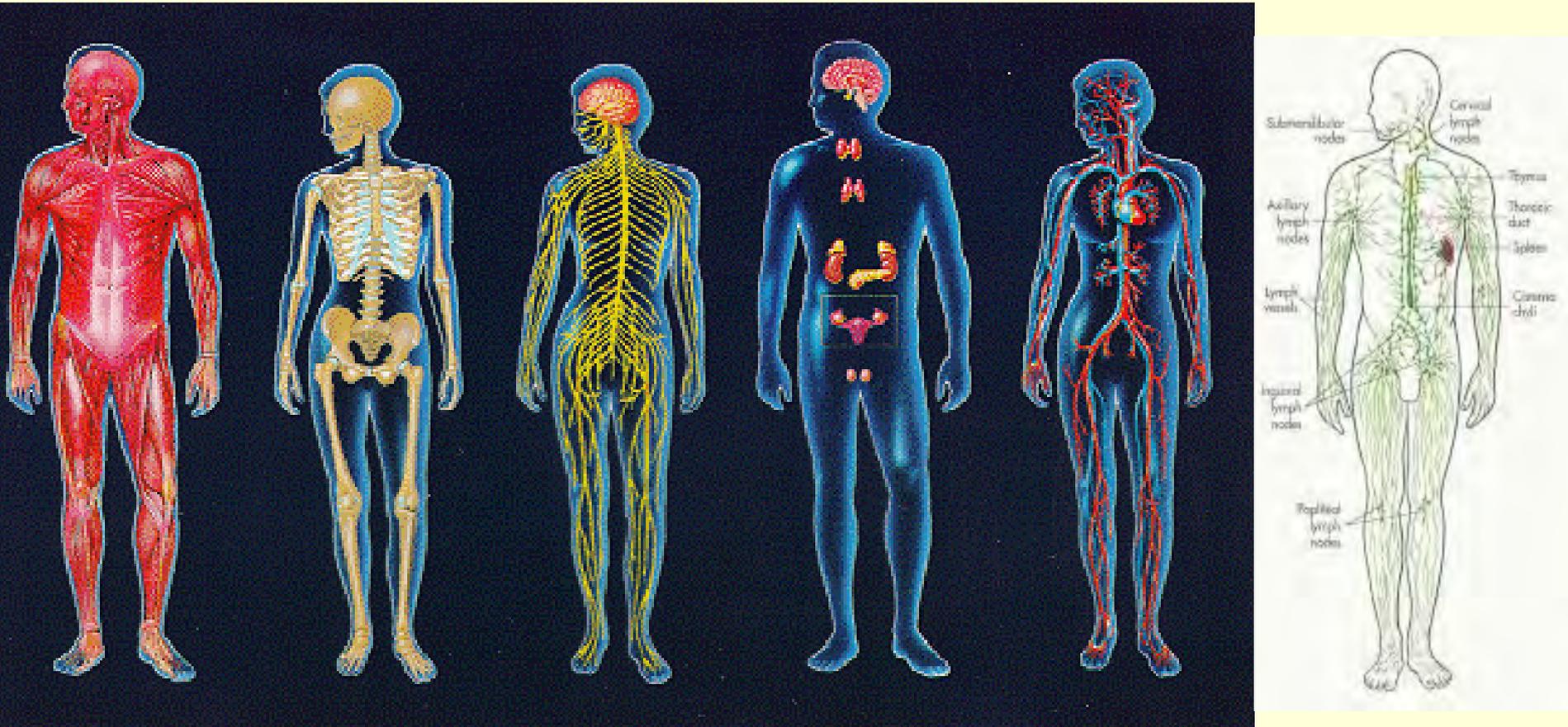
L'effet placebo et ses différents mécanismes biologiques

Article :

Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 403–418.



L'objectif de cette séance : donner un aperçu des interactions qu'entretiennent différents grands systèmes du corps humain

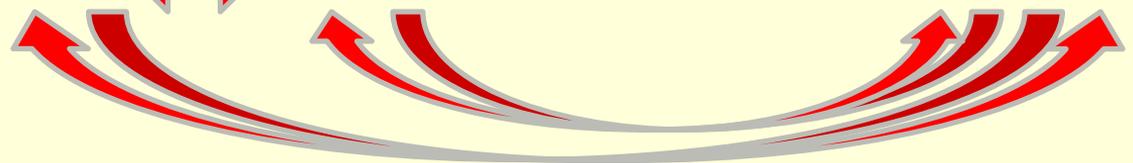


Musculo-squelettique

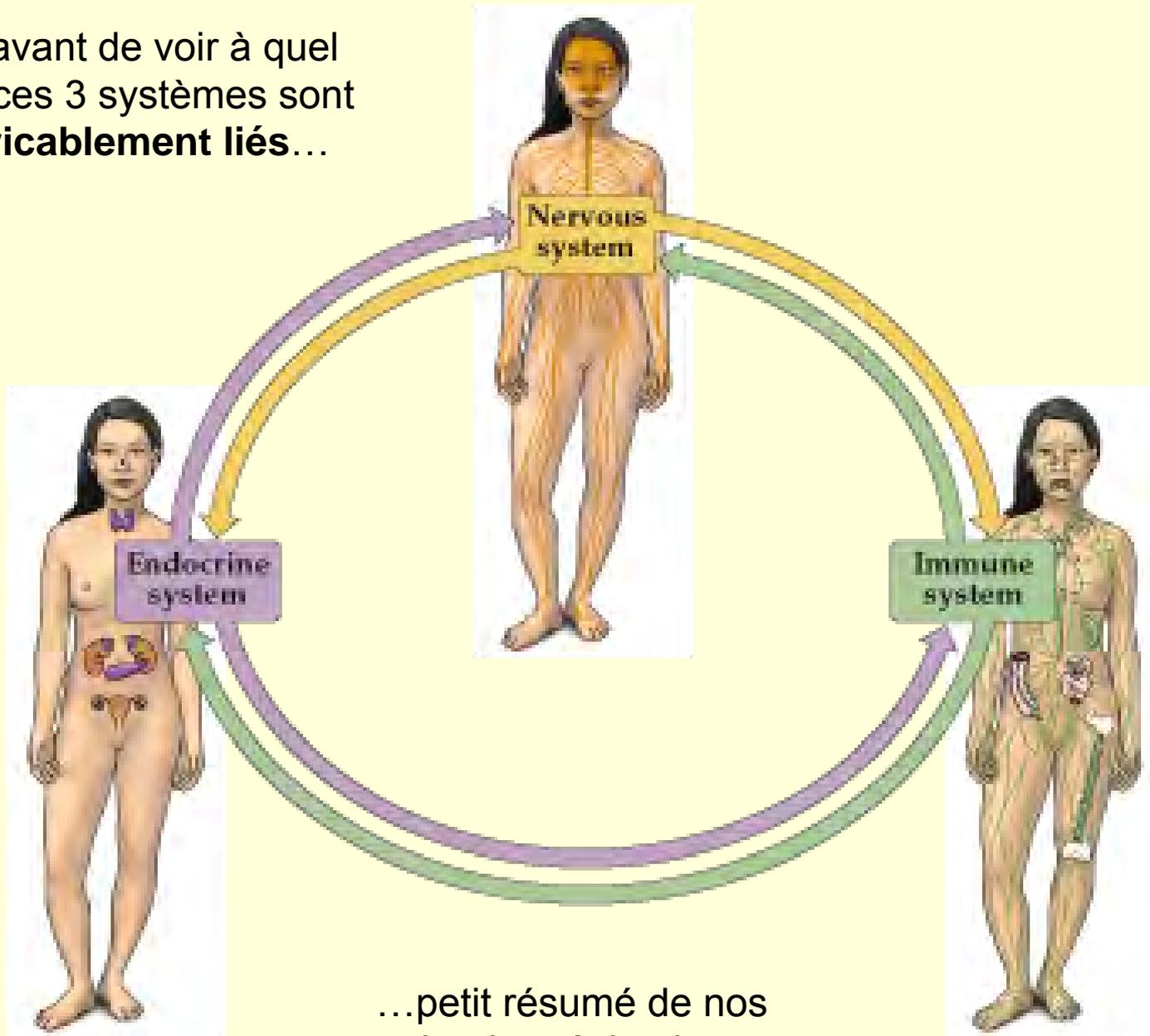
Nerveux ↔ **Endocrinien**

Circulatoire

Immunitaire

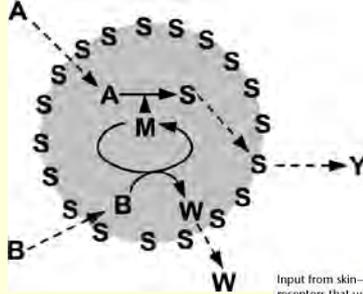


Mais avant de voir à quel point ces 3 systèmes sont **inextricablement liés...**

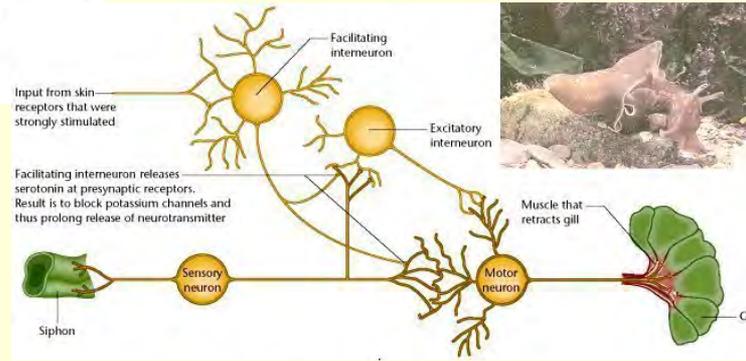


...petit résumé de nos derniers épisodes.

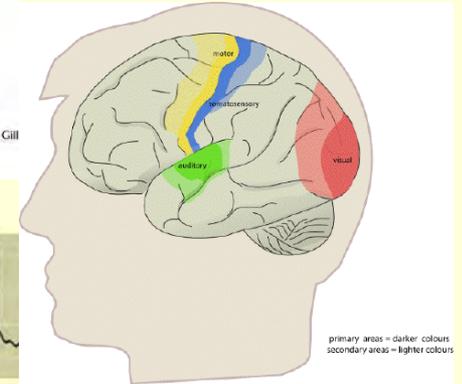
Autopoièse



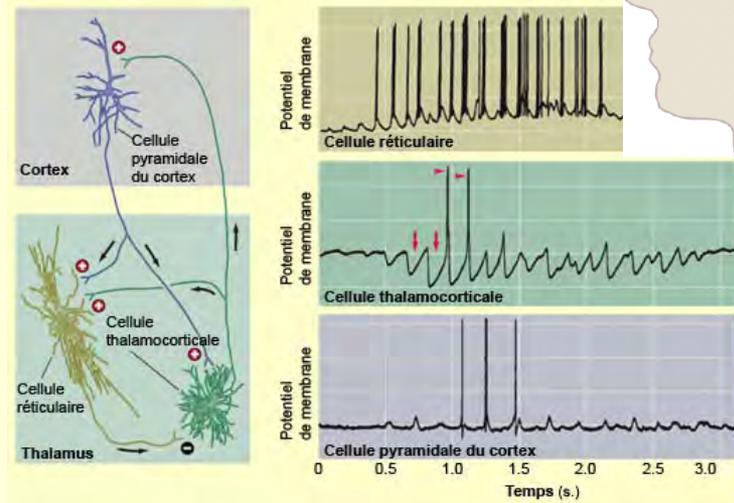
systèmes nerveux



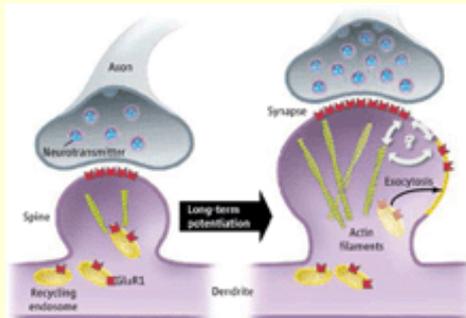
cerveau humain



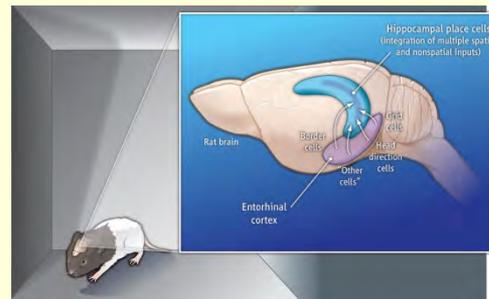
intégration neuronale



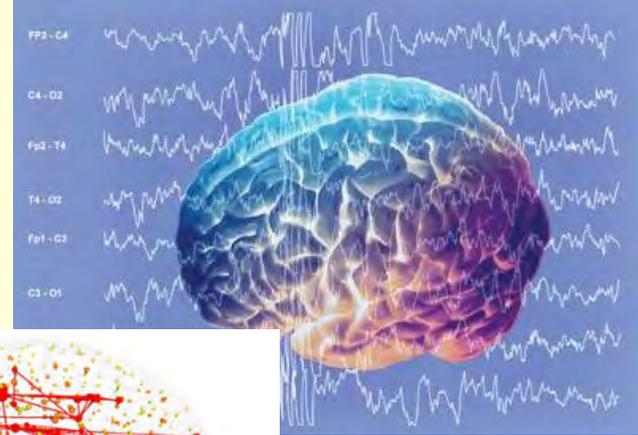
plasticité



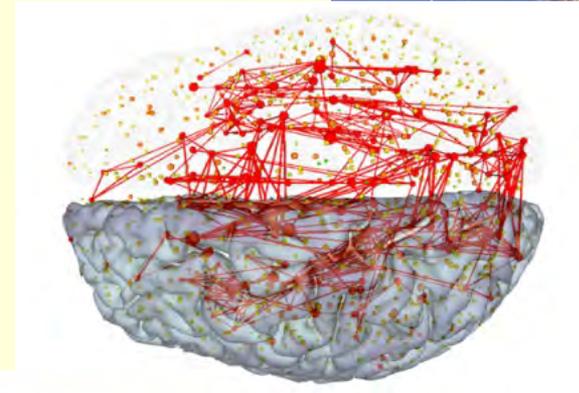
hippocampe



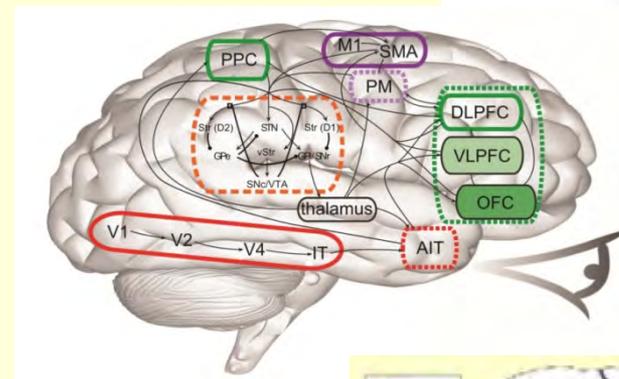
Activité endogène, oscillation et synchronisation



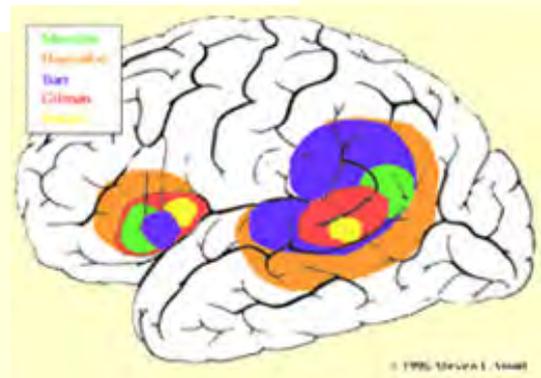
Cartographie du connectome



Architectures cognitives



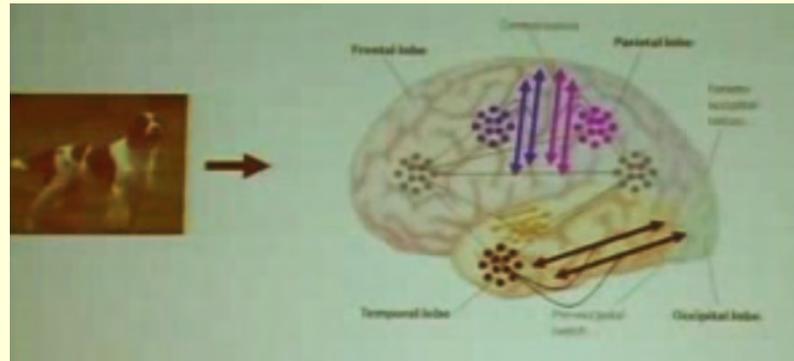
La linguistique cognitive



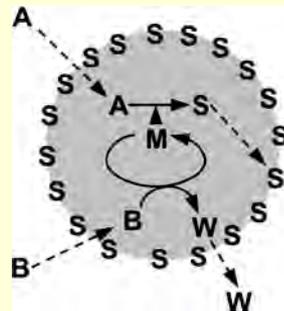
After Phrenology



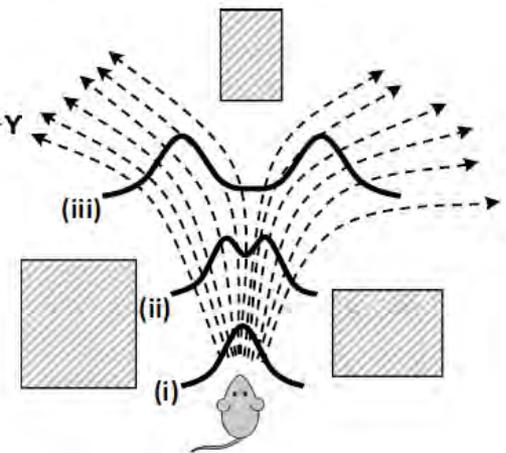
**Comment l'environnement
entre dans notre cerveau**



**Affordances, prise de décision
et le « tournant pragmatique »
des sciences cognitives**



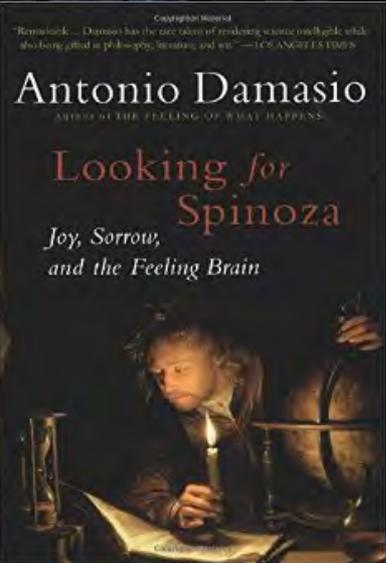
Autopoïèse



“The perceiving of an affordance is a process of perceiving a value-rich ecological object.” - J.J. Gibson



Antonio Damasio
*Neuroscientist
& Author*

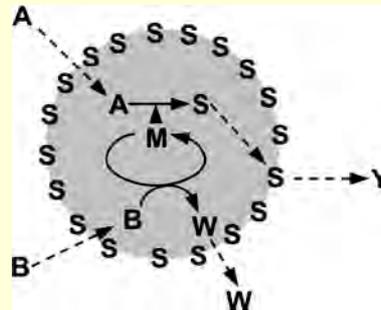


ANTONIO R. DAMASIO
SPINOZA AVAIT RAISON

LE CERVEAU DE LA TRISTESSE, DE LA JOIE
ET DES ÉMOTIONS



Spinoza, rappelle Damasio, a qualifié de "conatus" la tendance, propre à la vie, de chaque organisme à persévérer dans son être, en faisant appel aux ressources nécessaires.

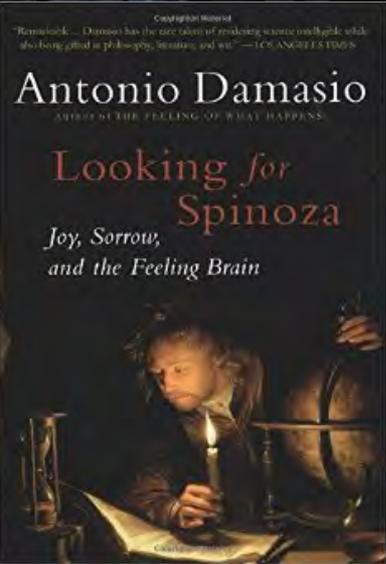


Autopoïèse

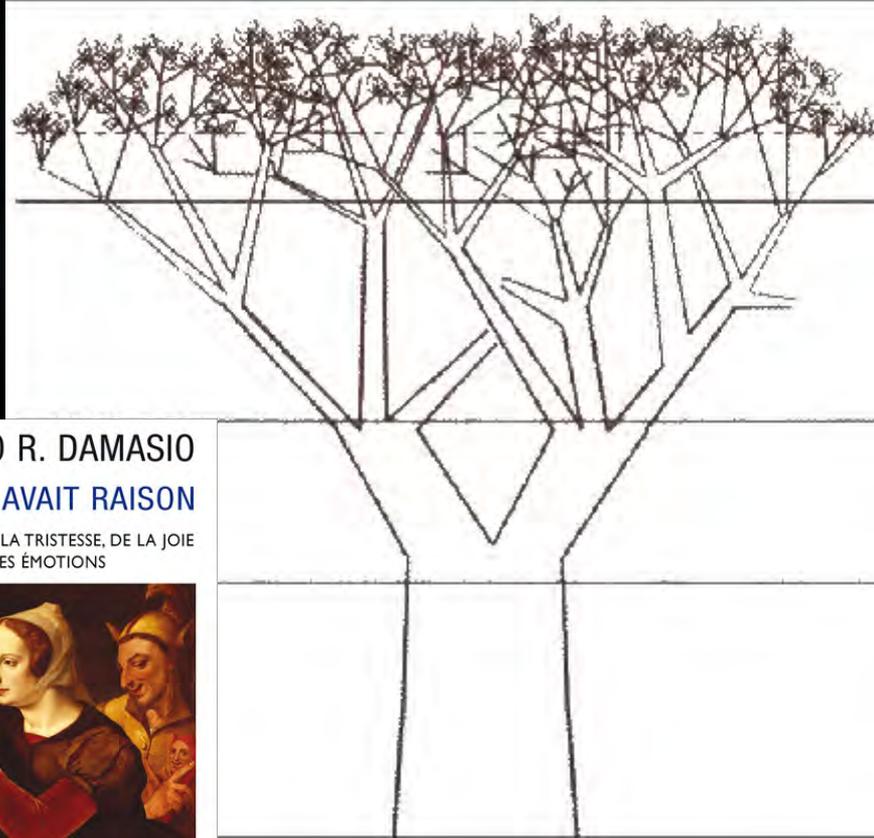
Le Bien et le Mal n'existe pas chez Spinoza, il n'y a que le bon et le mauvais à partir desquels un organisme **construira du sens (« sense making »)** pour mieux profiter de ce que son environnement a à offrir.



Antonio Damasio
Neuroscientist
& Author



ANTONIO R. DAMASIO
SPINOZA AVAIT RAISON
LE CERVEAU DE LA TRISTESSE, DE LA JOIE
ET DES ÉMOTIONS



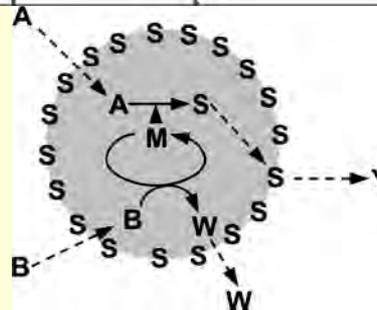
feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure
behaviours

immune responses
basic reflexes
metabolic regulation

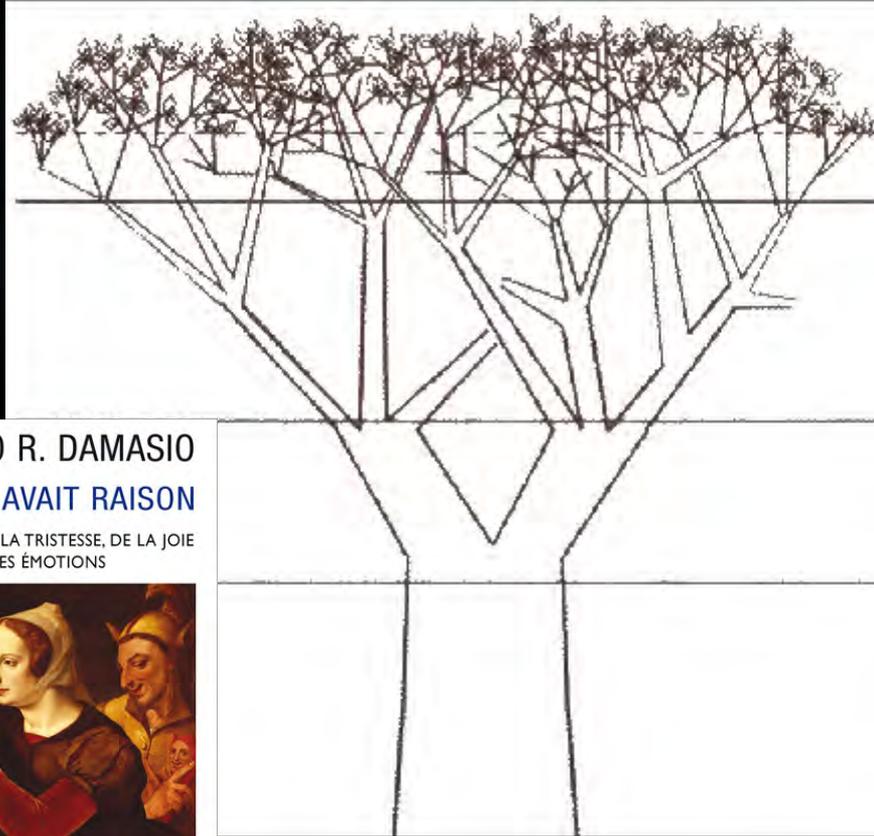


Autopoièse

Damasio propose qu'à partir de formes simples de mécanismes de **contrôle homéostatiques** vont émerger ce qu'on appelle les **émotions** et les **sentiments**.



Antonio Damasio
Neuroscientist
& Author



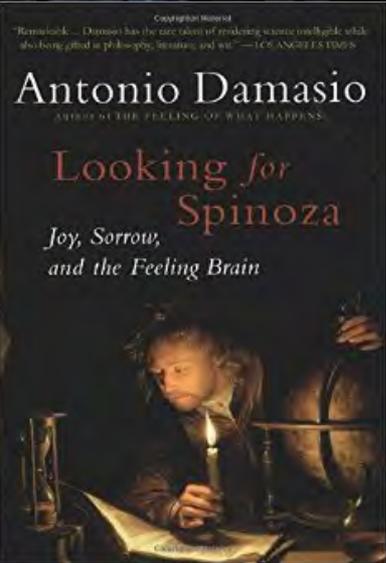
feelings

emotions

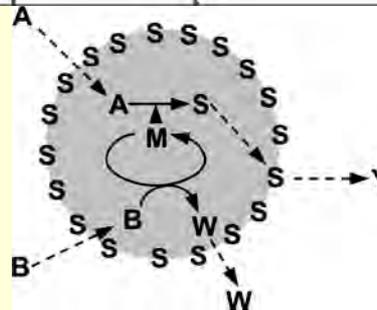
drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure
behaviours

immune responses
basic reflexes
metabolic regulation



ANTONIO R. DAMASIO
SPINOZA AVAIT RAISON
LE CERVEAU DE LA TRISTESSE, DE LA JOIE
ET DES ÉMOTIONS



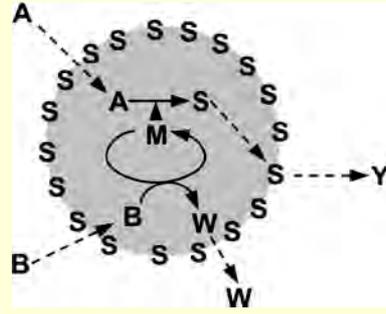
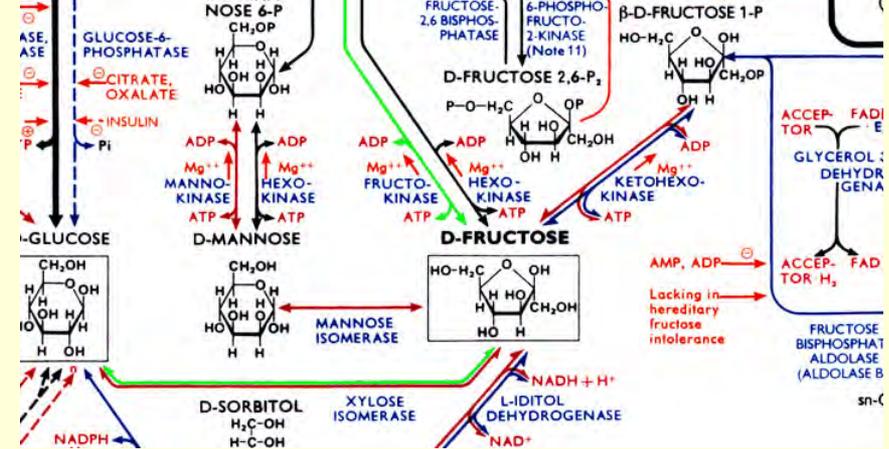
Autopoïèse

Le rapport d'un niveau inférieur à un niveau supérieur en est un **d'incorporation**

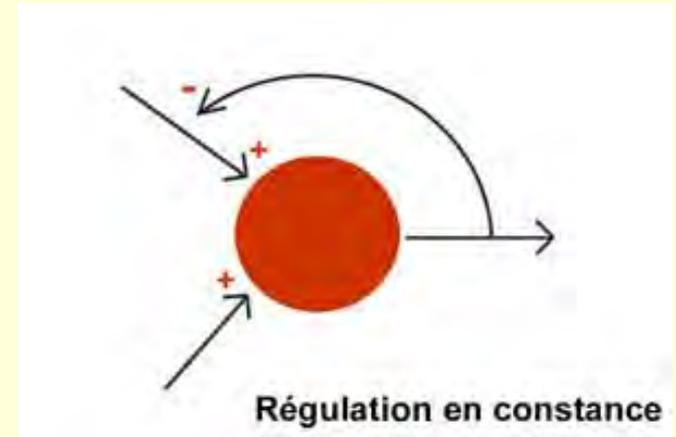
(le niveau inférieur « rend possible » le niveau supérieur)

Damasio propose qu'à partir de formes simples de mécanismes de **contrôle homéostatiques** vont émerger ce qu'on appelle les **émotions** et les **sentiments**.

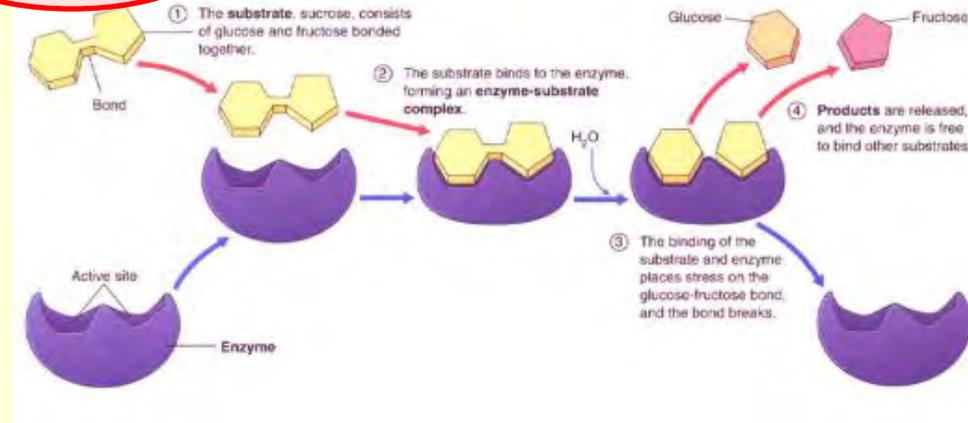
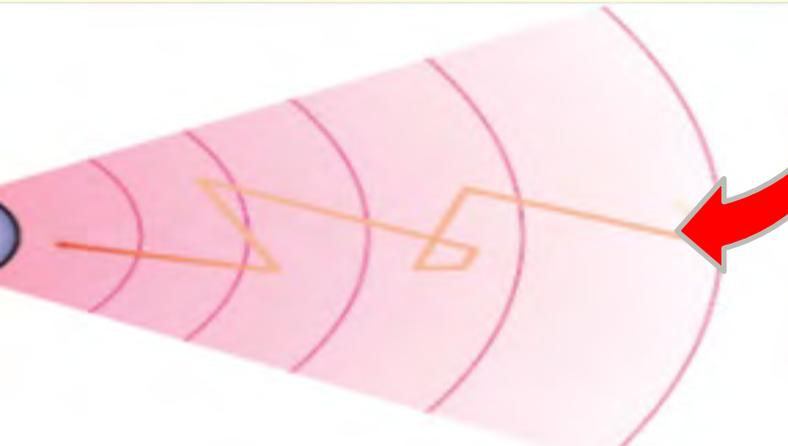
« Un système autopoïétique est un **réseau complexe d'éléments** qui, par leurs interactions et transformations, **régénèrent constamment le réseau** qui les a produits. »



« Comportement » : peut être pensé comme un « **feedback control process** » entre l'organisme et son environnement



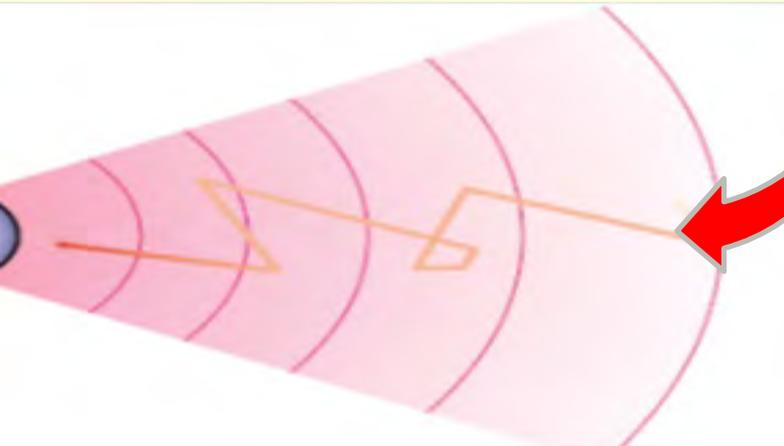
sucrose



« Comportement » : peut être pensé comme un
« **feedback control process** »
entre l'organisme et son environnement

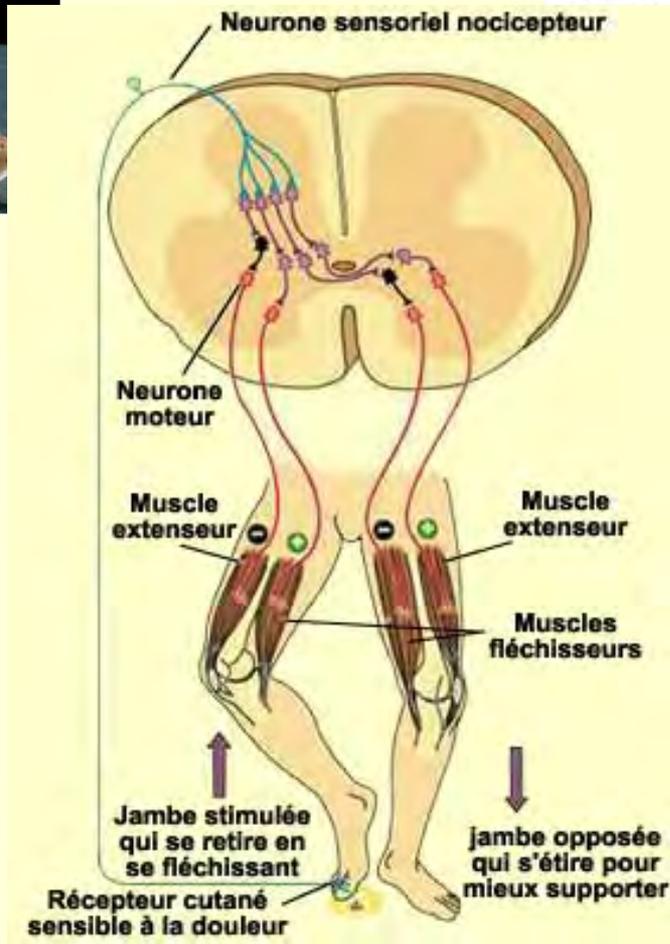


sucrose



Comportements simples ou
réflexes pour **approcher**
des ressources...

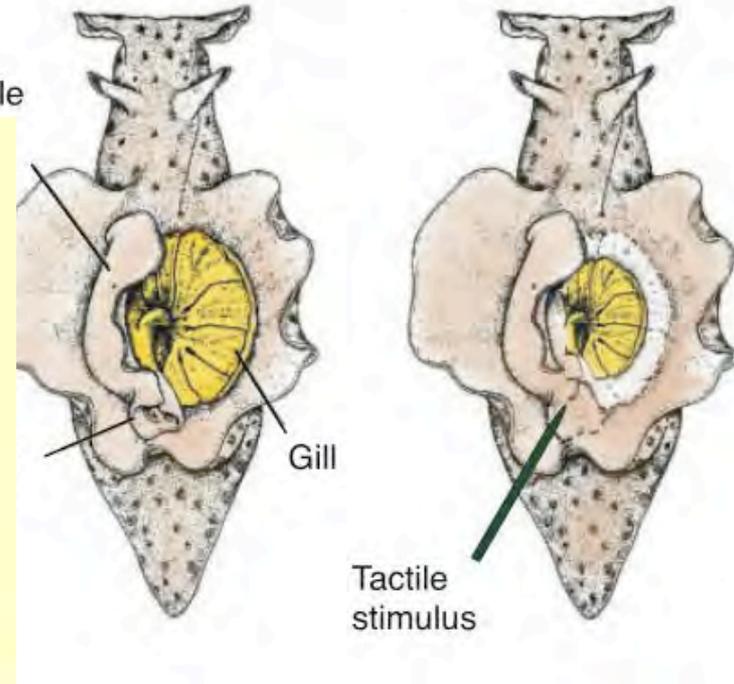
...ou pour se **soustraire** à une menace, un danger pour l'intégrité de l'organisme.



A

Gill Withdrawal Reflex

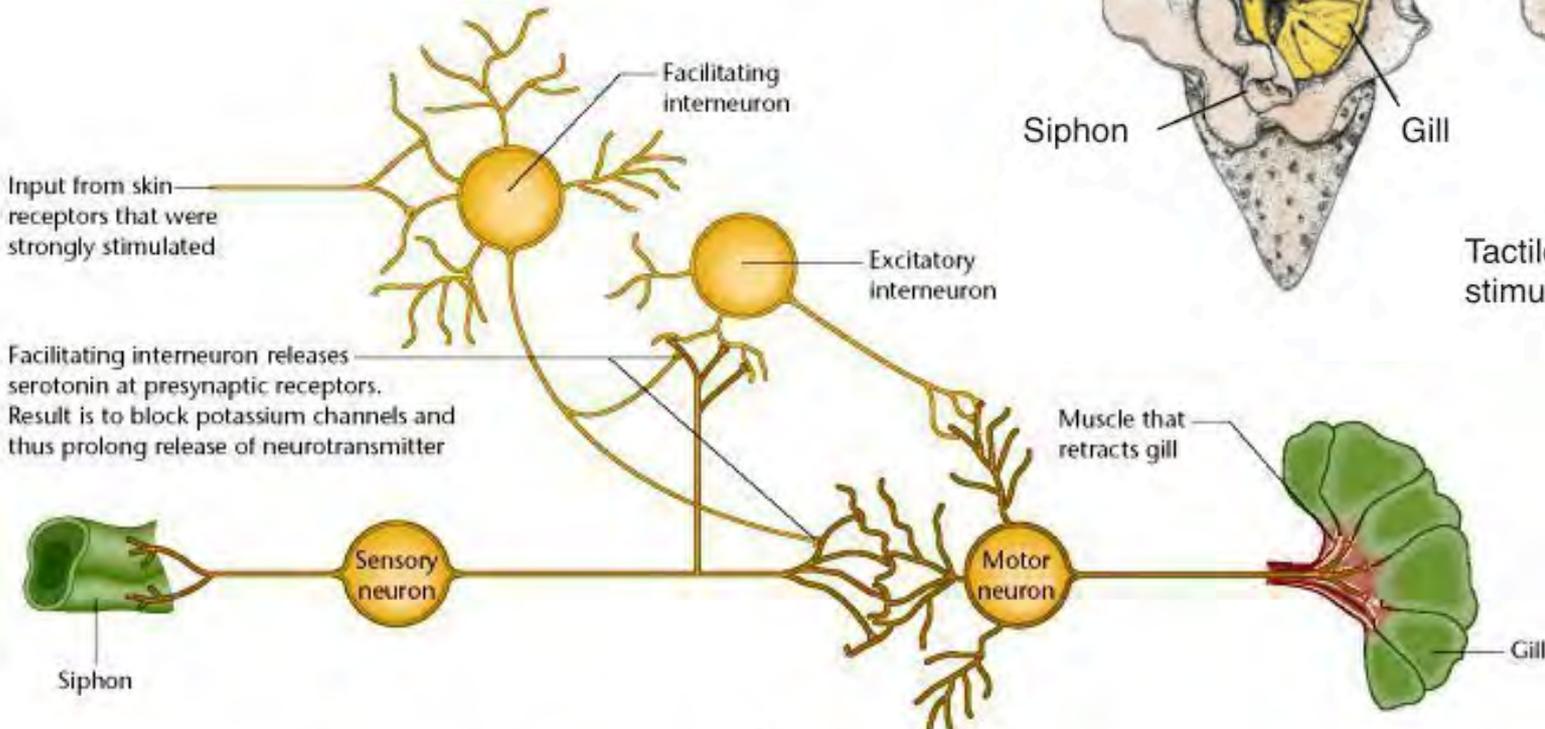
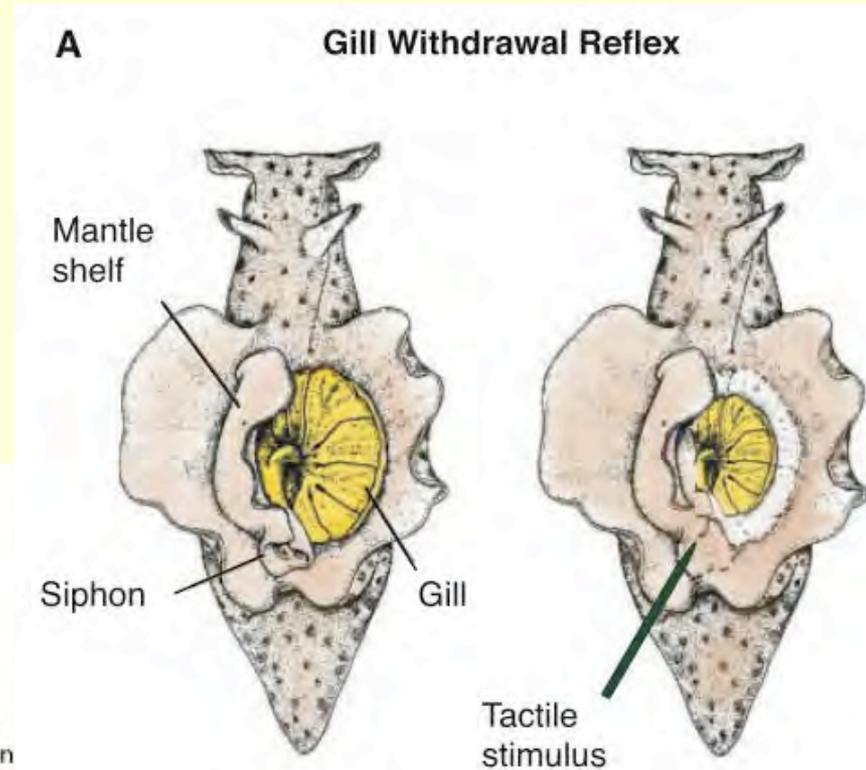
Mantle

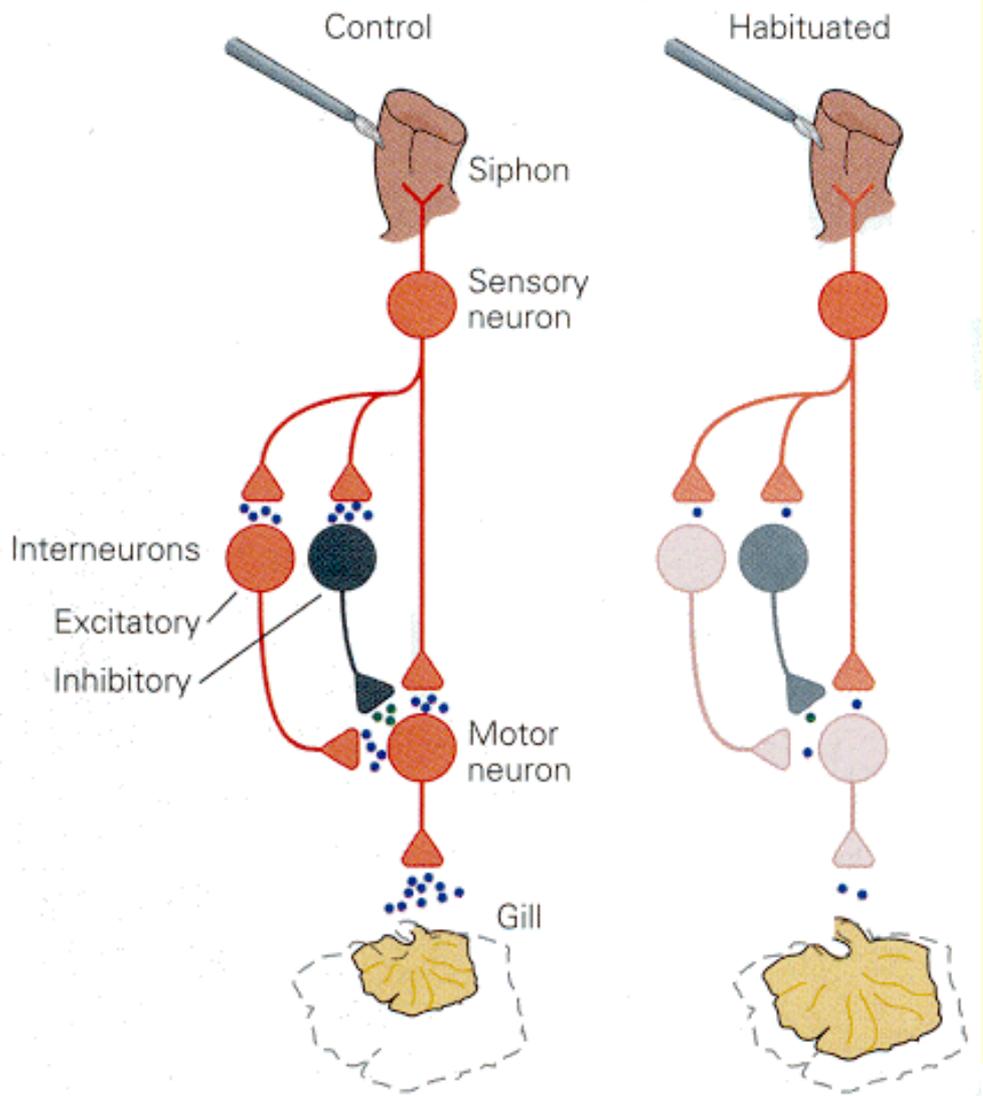


...ou pour se **soustraire** à une menace, un danger pour l'intégrité de l'organisme.

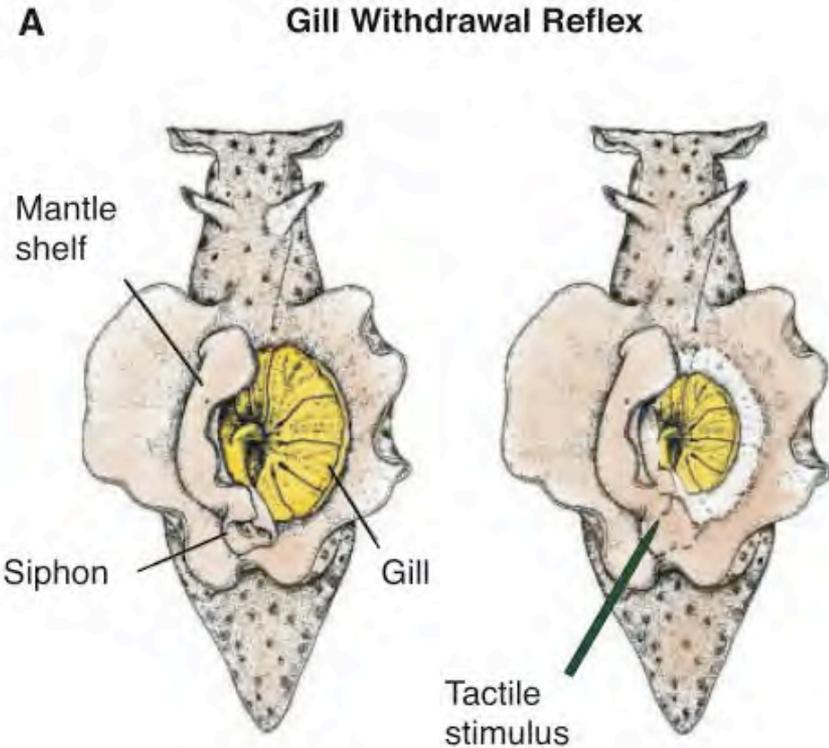


Déjà chez un mollusque comme l'aplysie, ses 20 000 neurones lui permettent plusieurs réflexes.



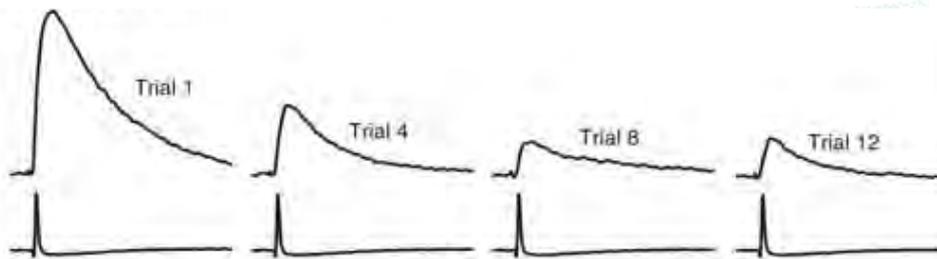


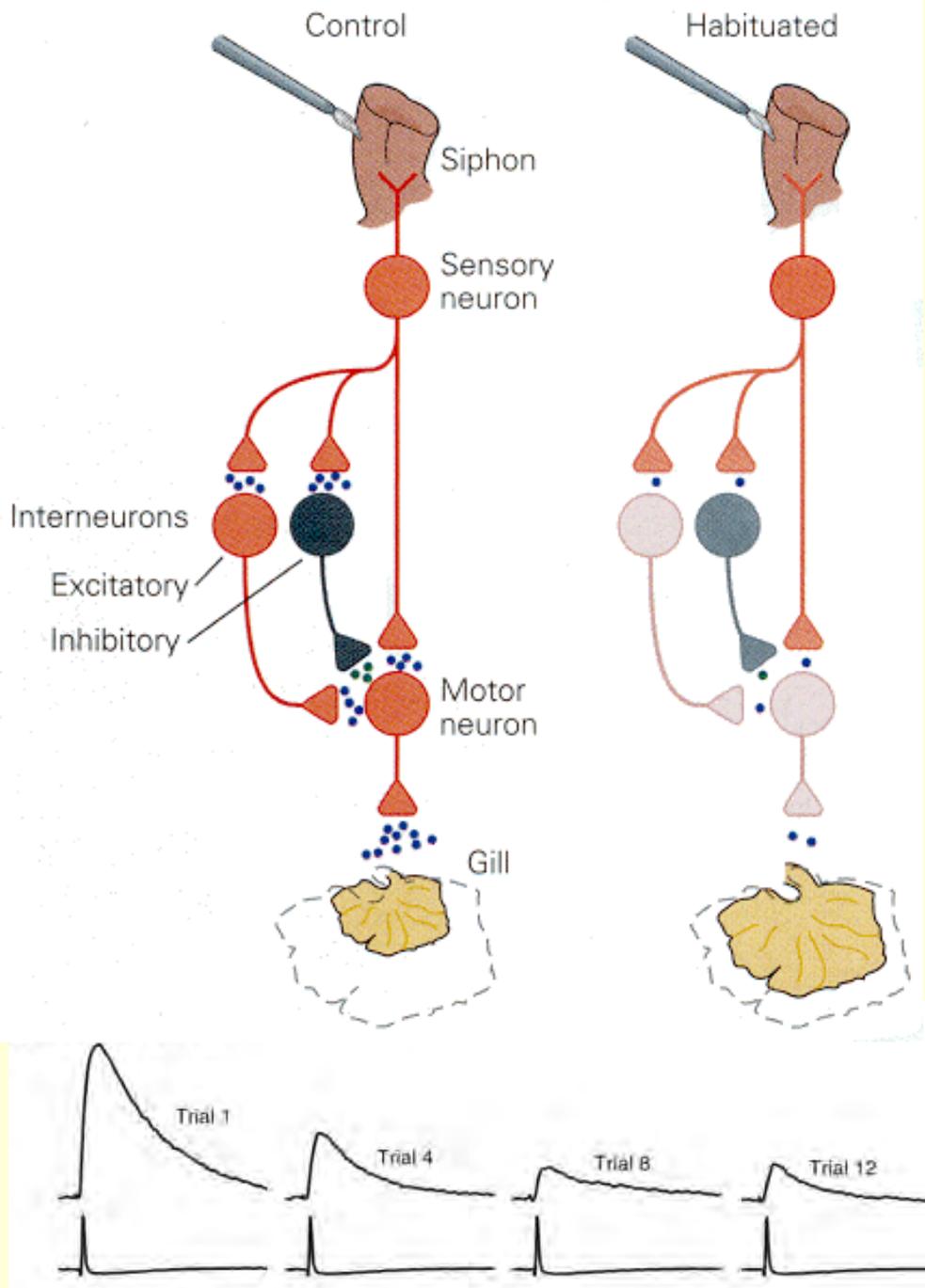
Ces réflexes démontrent déjà une certaine plasticité : **l'habituation**



Au niveau synaptique :

diminution de la libération
des neurotransmetteurs.





Ces réflexes démontrent déjà une certaine plasticité : **l'habituation**

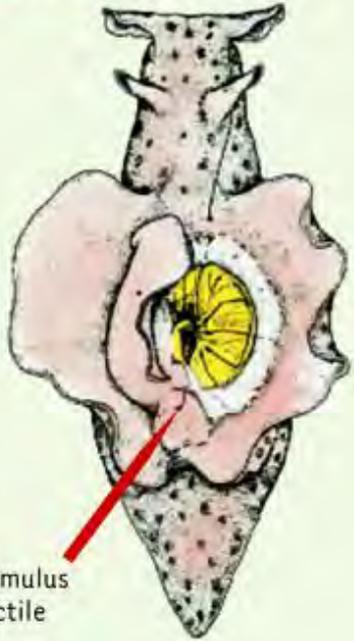
Le comportement de retrait s'atténue...

...comme on va voir plus loin que le contrôle descendant de la douleur atténuée celle-ci !?

Au niveau synaptique :

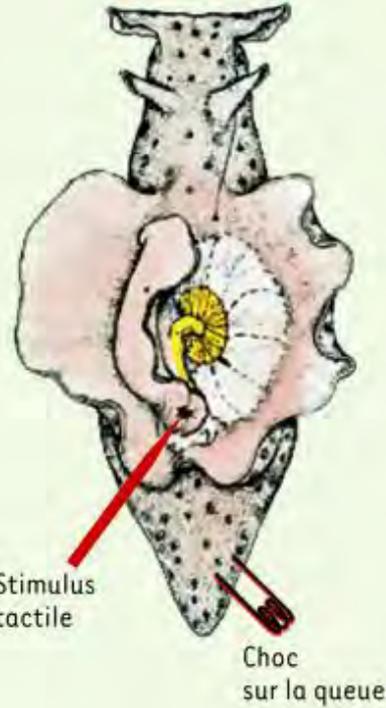
diminution de la libération des neurotransmetteurs.

État de l'ouïe



Stimulus tactile

Sensibilisation

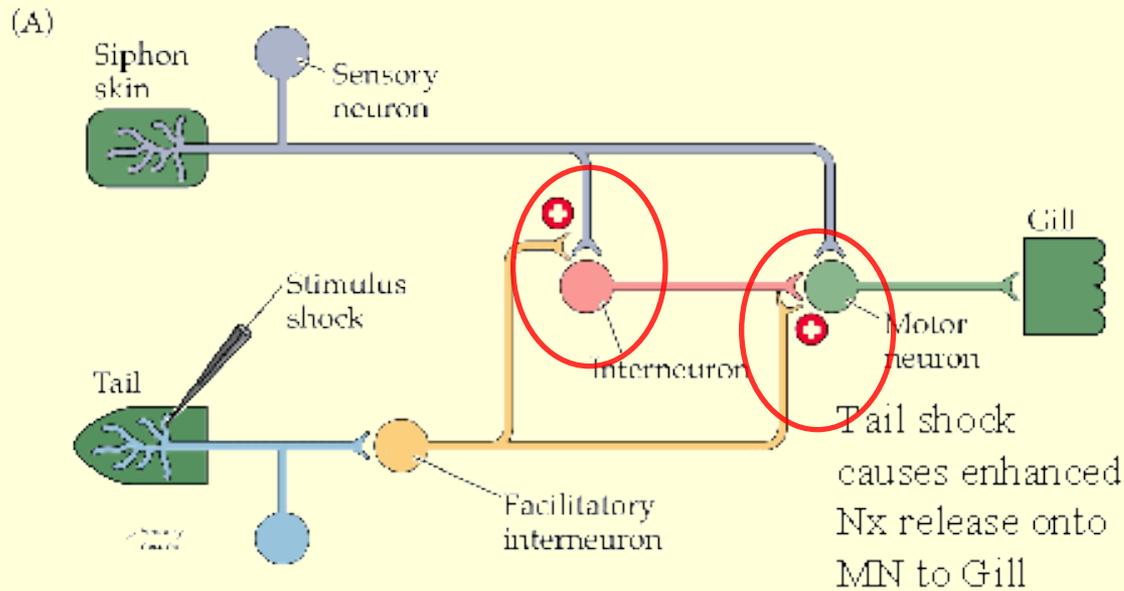


Stimulus tactile

Choc sur la queue

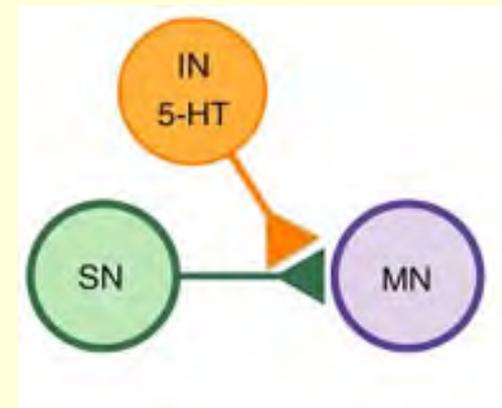
Autre mécanisme
d'apprentissage simple :

La sensibilisation



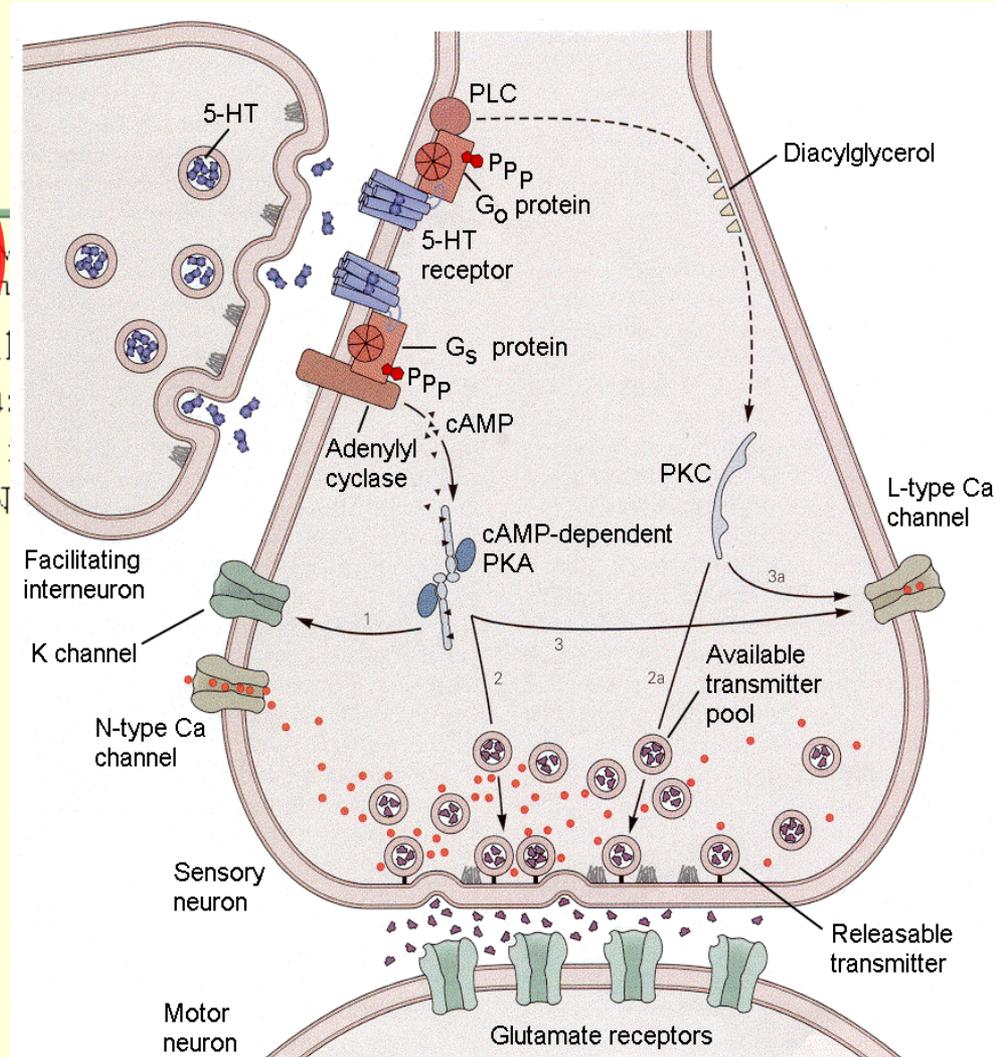
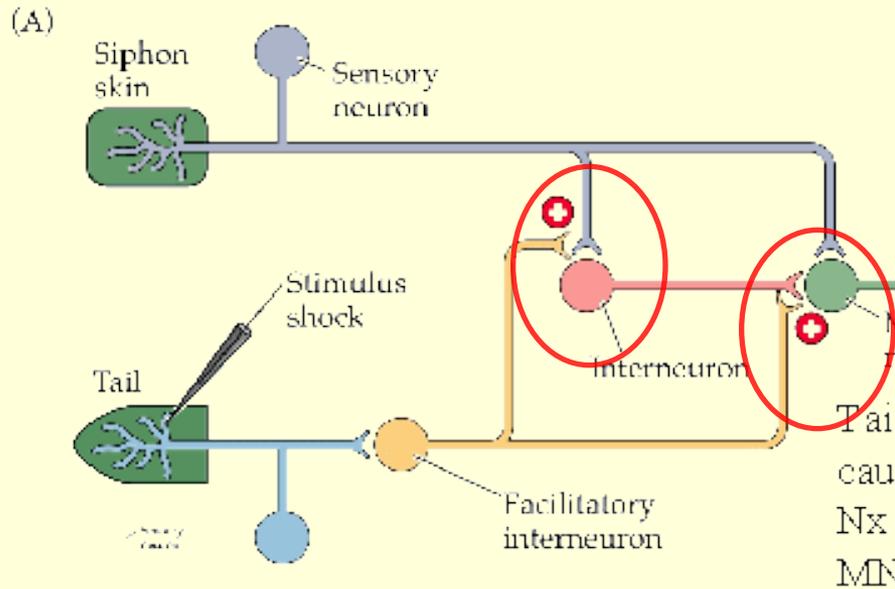
Autre mécanisme
d'apprentissage :

La sensibilisation



Autre mécanisme
d'apprentissage non-associatif :

La sensibilisation

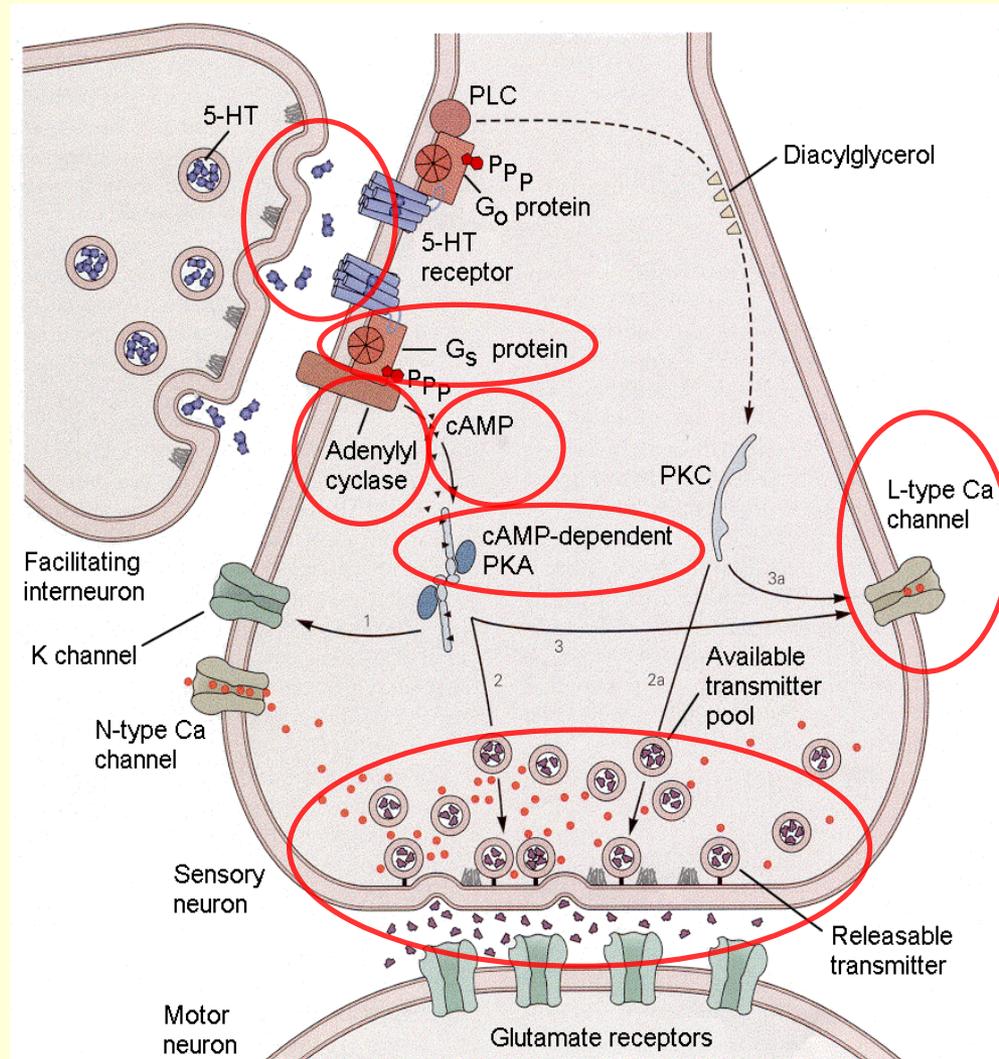


Autre mécanisme
d'apprentissage non-associatif :

La sensibilisation

Ici ce type de connectivité
augmente la réponse de la
voie nerveuse principale...

...alors que dans les voies
nociceptives les
interneurones aux
enképhalines vont la
diminuer, comme on va le
voir plus loin.



Mémoires

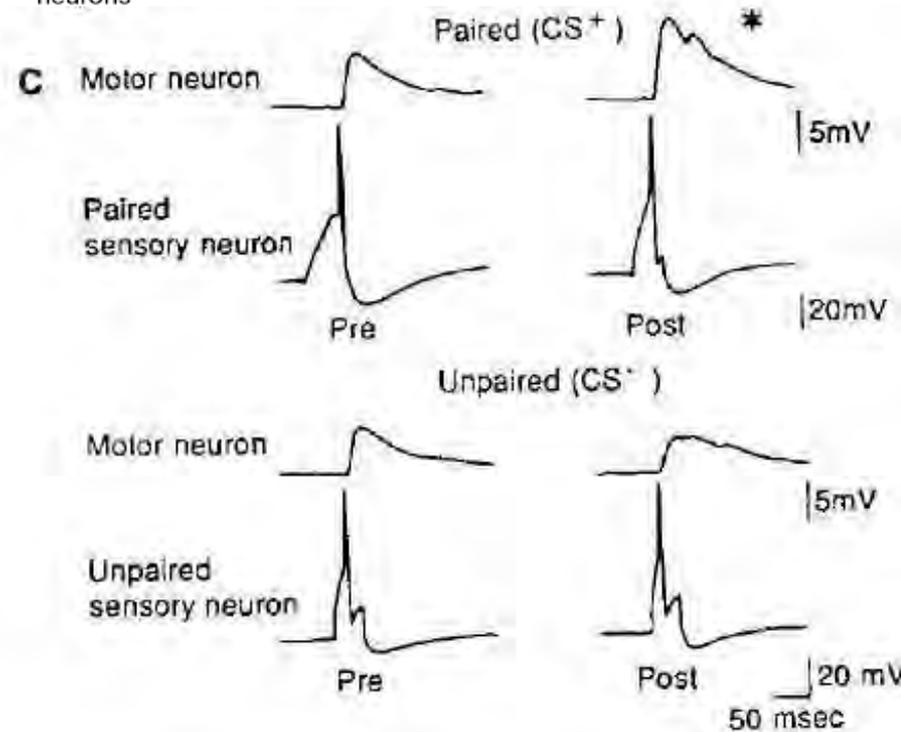
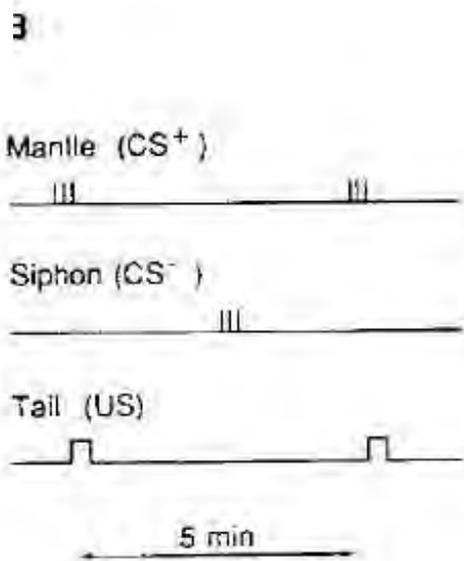
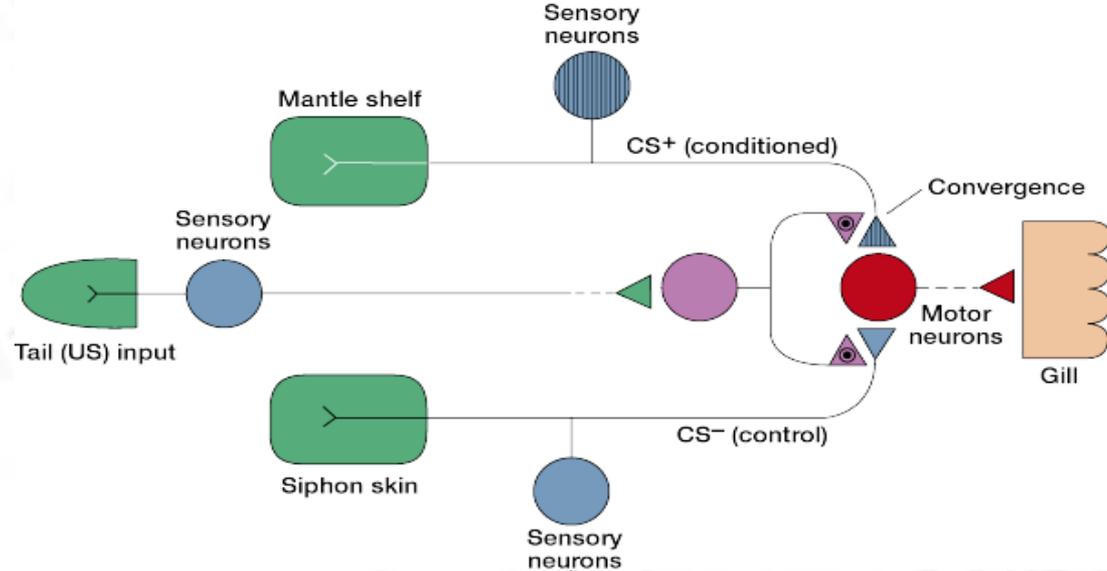
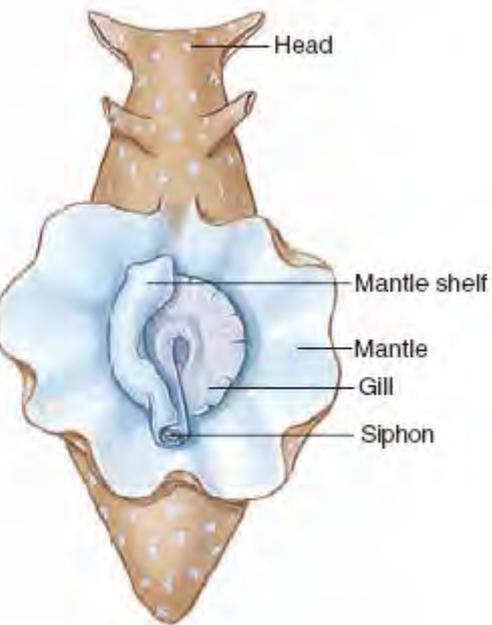
Associatives

Non associatives

Conditionnement

classique et opérant

Habituatation et Sensibilisation



Conditionnement
classique...

...déjà chez
l'aplysie...

Conditionnement classique

On apprend que 2 stimuli sont associés.

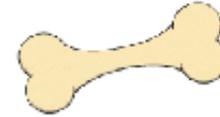
On pourrait dire aussi :

Création de sens nouveau pour le son de la cloche (“sense making”)

Before conditioning

**FOOD
(UCS)**

**SALIVATION
(UCR)**



BELL

NO RESPONSE



During conditioning

**BELL +
FOOD
(UCS)**

**SALIVATION
(UCR)**



+



After conditioning

**BELL
(CS)**

**SALIVATION
(CR)**

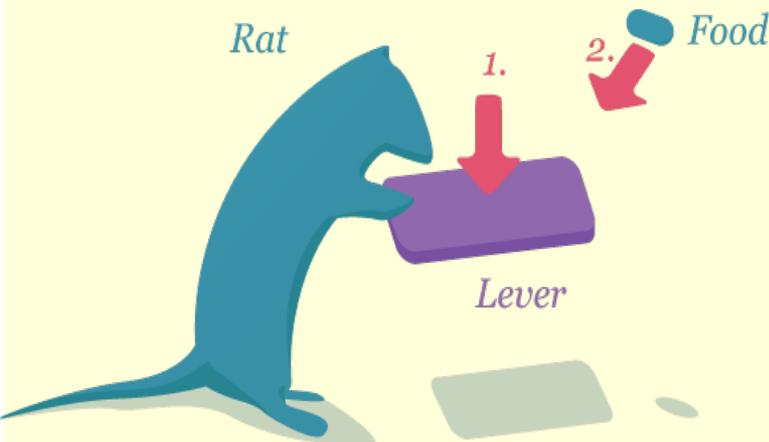
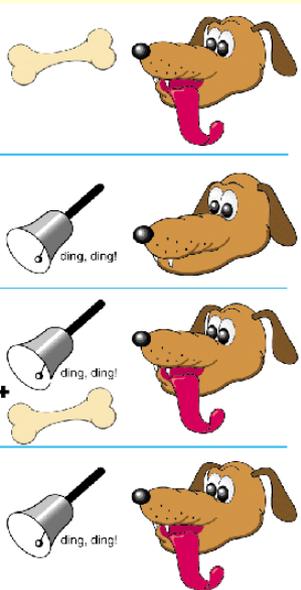


Mémoires

Associatives

Conditionnement

classique et opérant positif (récompense)



On pourrait encore dire :

Création de sens nouveau pour le levier (“sense making”)

qui devient une “affordance” permettant d’obtenir de la nourriture.

8- Conclusion

7- Effet placebo

6- Psycho-neuro-immunologie

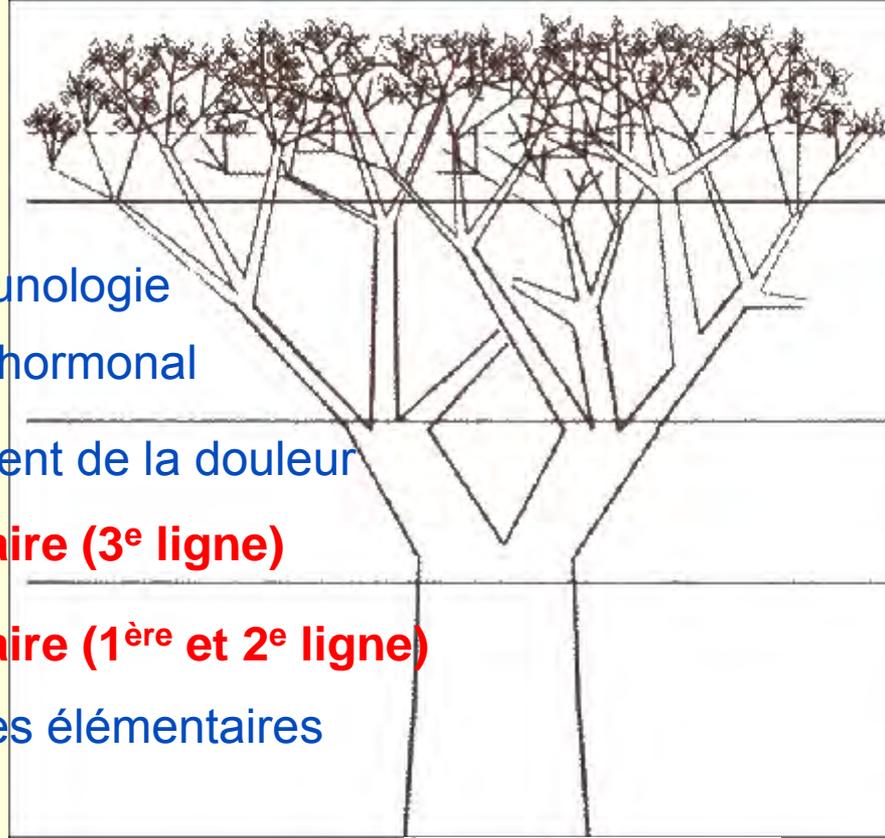
5- Apport du système hormonal

4- Approche et évitement de la douleur

3- Système immunitaire (3^e ligne)

2- Système immunitaire (1^{ère} et 2^e ligne)

1- Réflexes et contrôles élémentaires



feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure

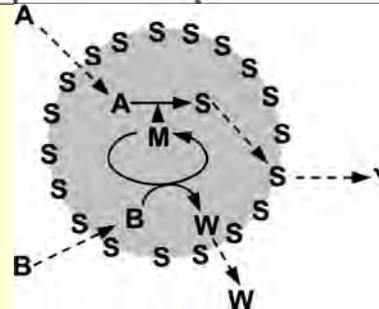
behaviours

immune responses

basic reflexes

metabolic regulation

Plan de la séance



Car le rapport d'un niveau inférieur à un niveau supérieur en est un **d'incorporation**.

3 lignes
de
défense
immu-
nitaire

1^{ère} ligne :
Barrières
Naturelles
(physiques)

2^e ligne : **Mécanismes**
non spécifiques innés)

3^e ligne : **Mécanismes**
spécifiques (adaptatifs)

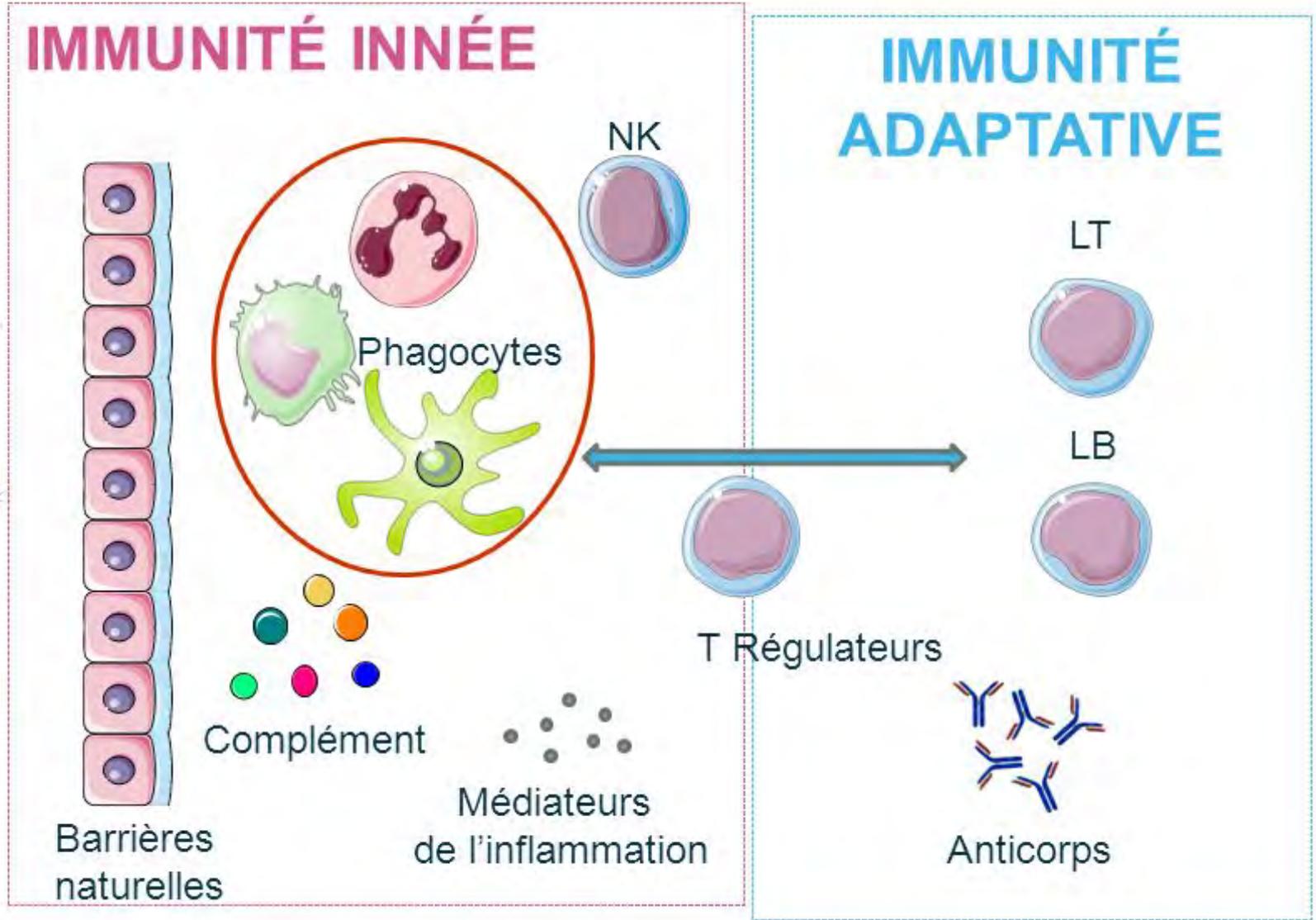
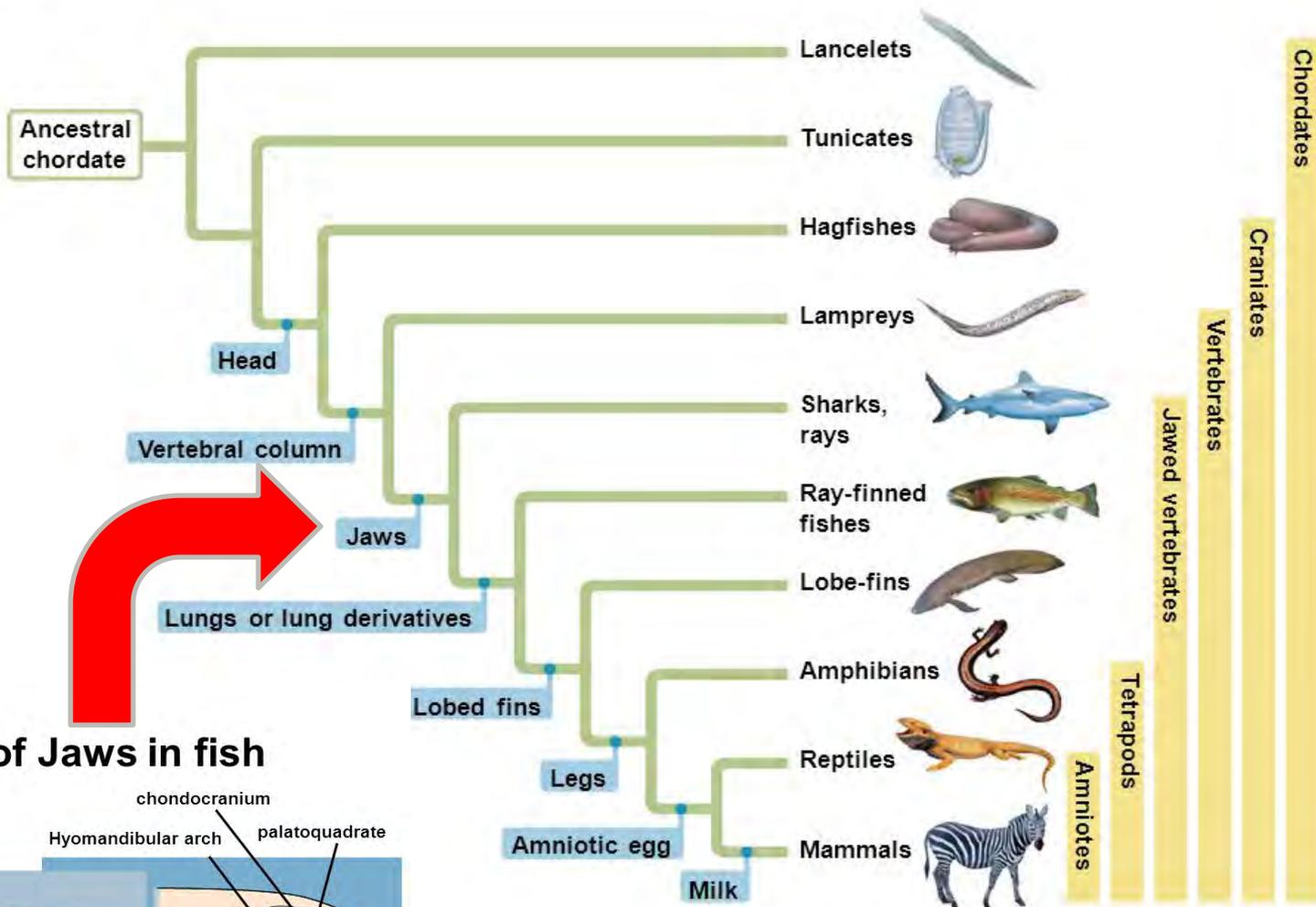
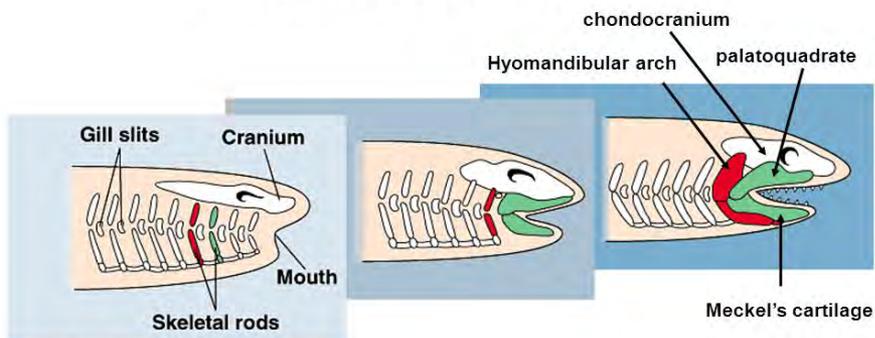


Figure 19.1

Ces 3 lignes de défense ont une **histoire évolutive**.



Evolution of Jaws in fish



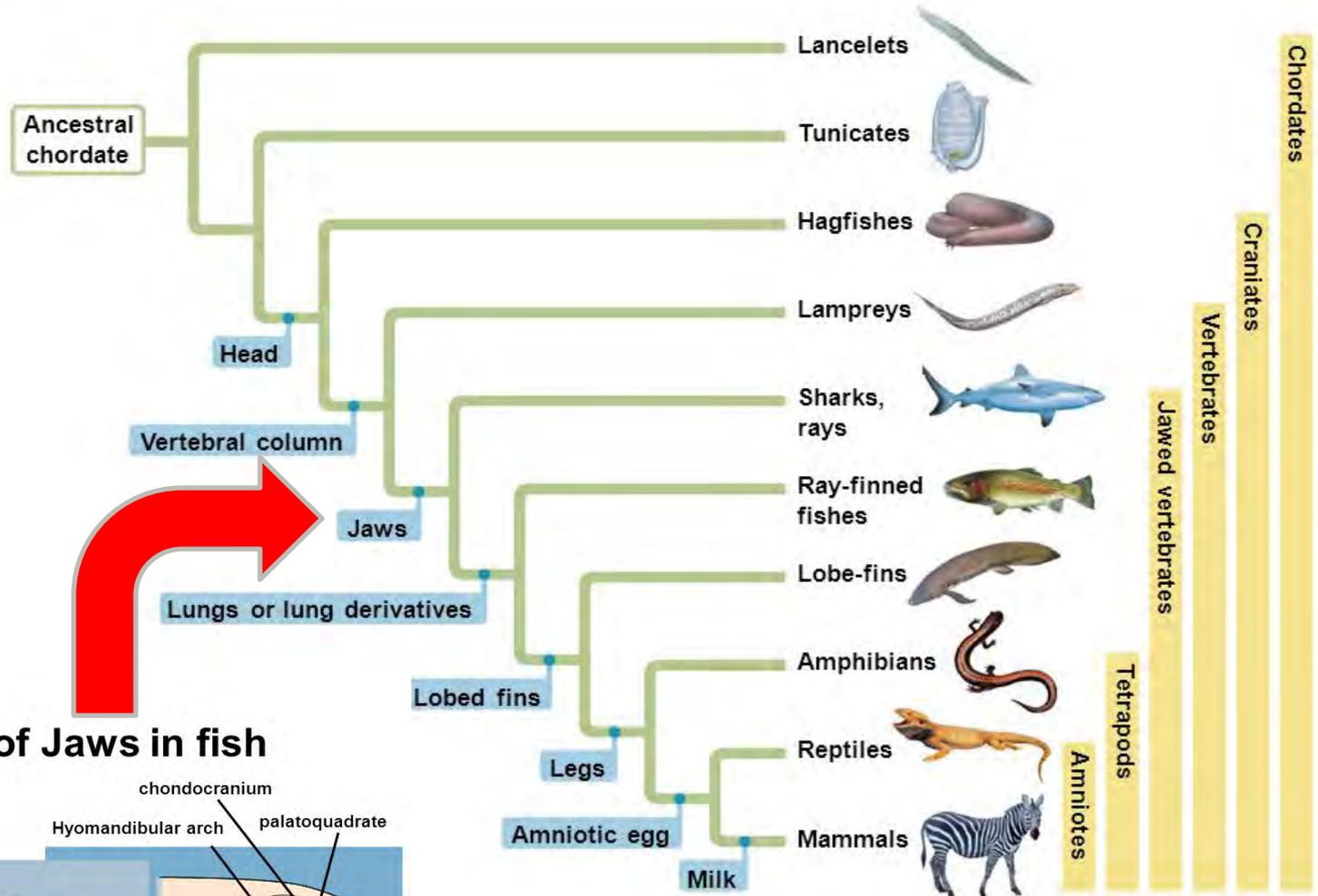
agnathostome → gnathostome

1st appeared 400 mya

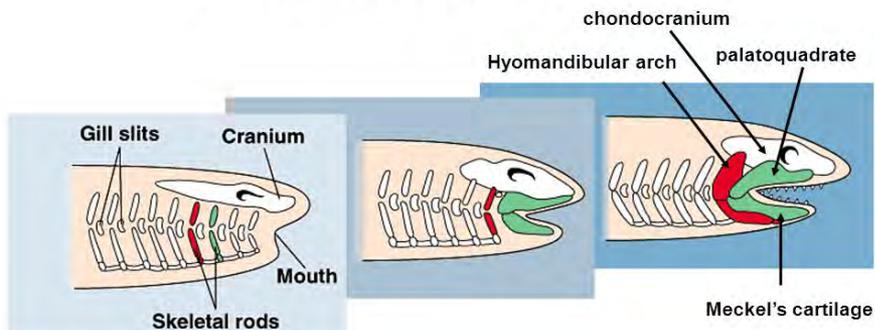
Figure 19.1

1^{ère} ligne :
Barrières
Naturelles
(physiques)

2^e ligne :
Mécanismes
non
spécifiques
innés)

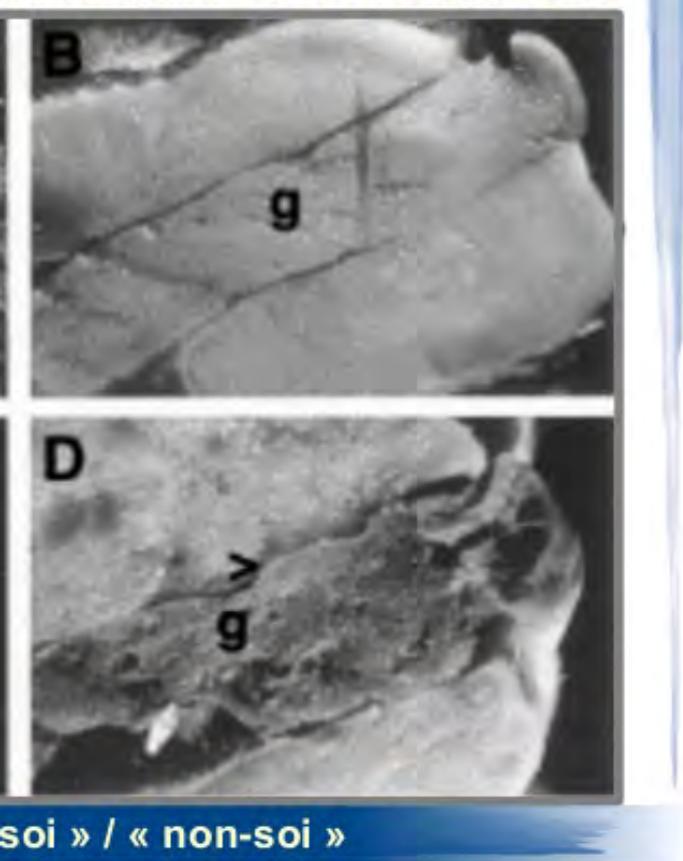


Evolution of Jaws in fish



agnathostome → gnathostome

1st appeared 400 mya



Et ça remonte à très loin :

**l'éponge possède déjà
la notion de soi et de non soi !**

Zoological Science 30(8):651-657. **2013**
**Self and Nonself Recognition in a Marine
Sponge, *Halichondria japonica* (Demospongiae)**

http://www.bioone.org/doi/10.2108/zsj.30.651?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&

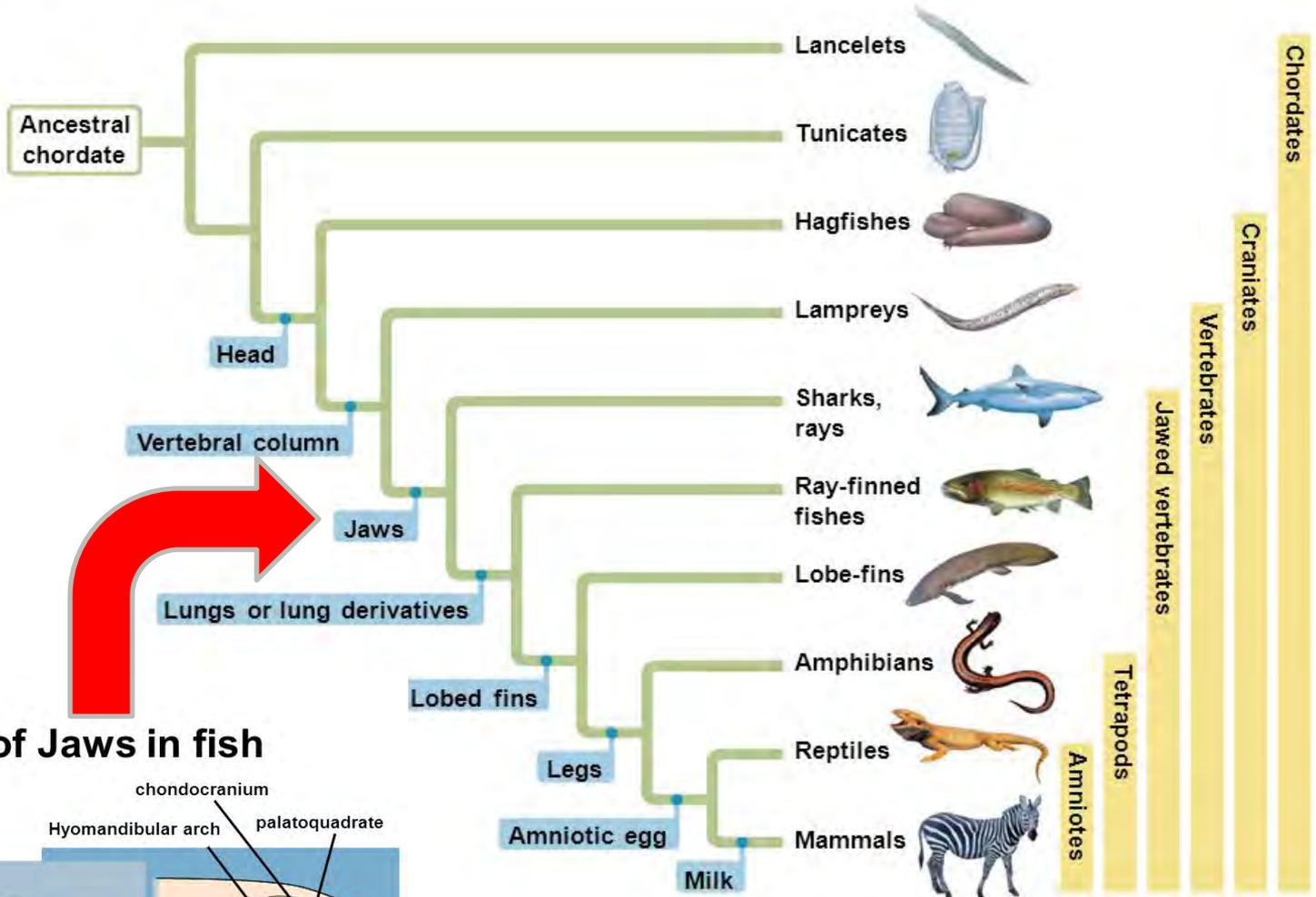
“Individuals of this species were able to distinguish an allogeneic individual from an autogeneic one, and **showed rejection reactions against allogeneic individuals.**”

There were two types of allogeneic rejection reaction: barrier formation at the contact area to separate from allogeneic individuals and necrosis with cytotoxic reactions at the contact area.”

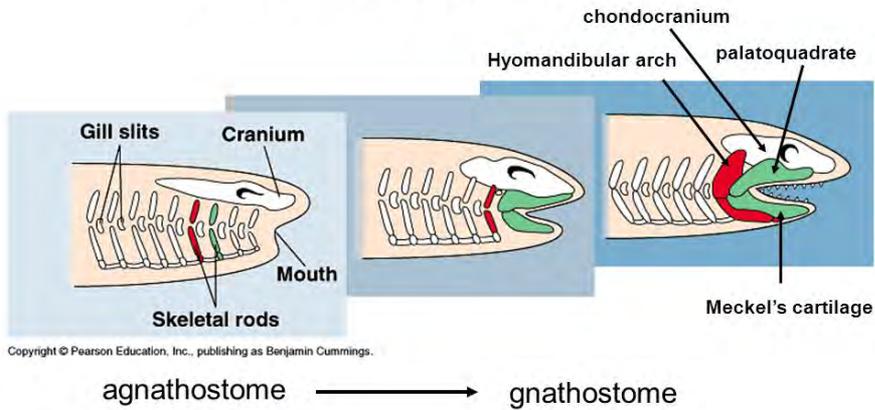
Figure 19.1

1^{ère} ligne :
Barrières
Naturelles
(physiques)

2^e ligne :
Mécanismes
non
spécifiques
innés)



Evolution of Jaws in fish



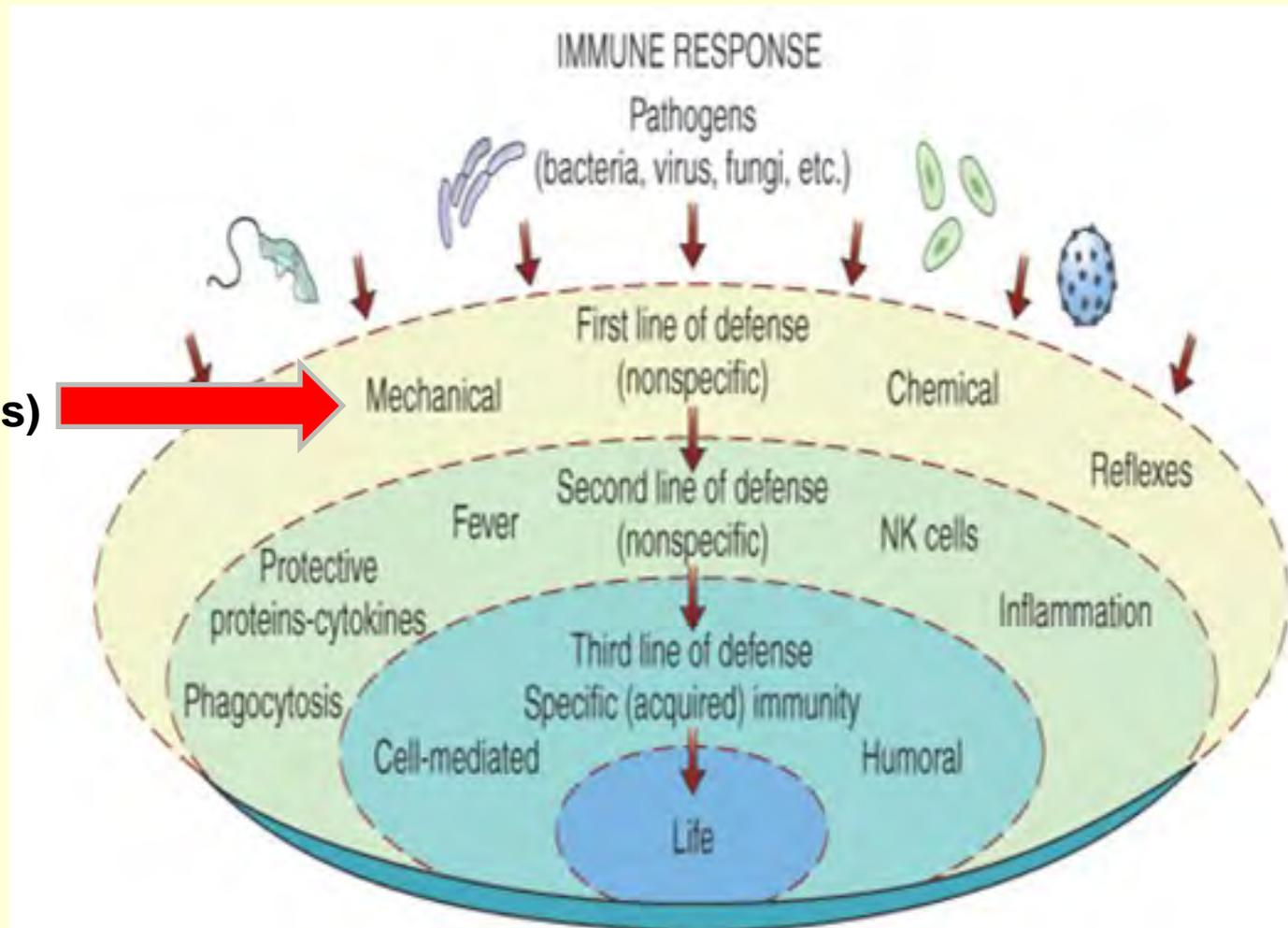
1st appeared 400 mya

3^e ligne : **Mécanismes**
spécifiques (adaptatifs)

Donc à mesure que se développe les êtres vivants, des mécanismes de protection **de plus en plus sophistiqués** sont sélectionnés pour assurer la protection contre les agressions extérieures (toxines, virus, bactéries...)

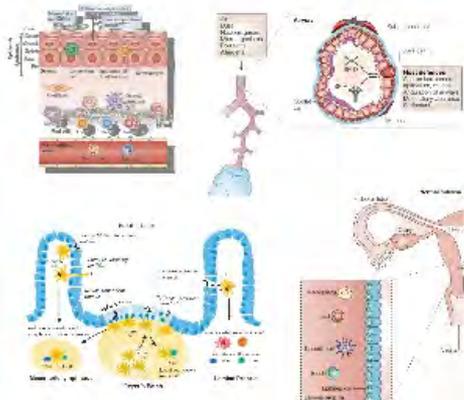
On retrouve ici nos 3 lignes de défense que l'on va détailler un peu :

1^{ère} ligne : **Barrières naturelles (physiques)**



Les premières lignes de défense

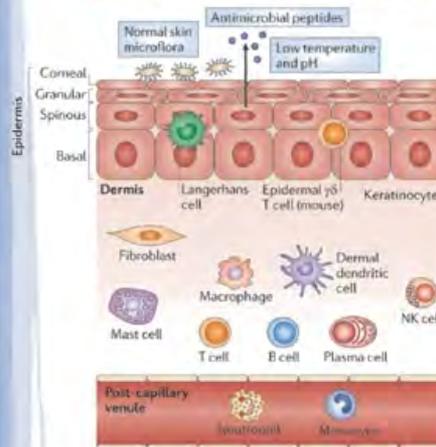
1. Les interfaces : mécanismes physiques



- Barrières physiques
- Flux de liquides (salive, urine, ...)
- Mouvement ciliaire (mucus)

Les premières lignes de défense

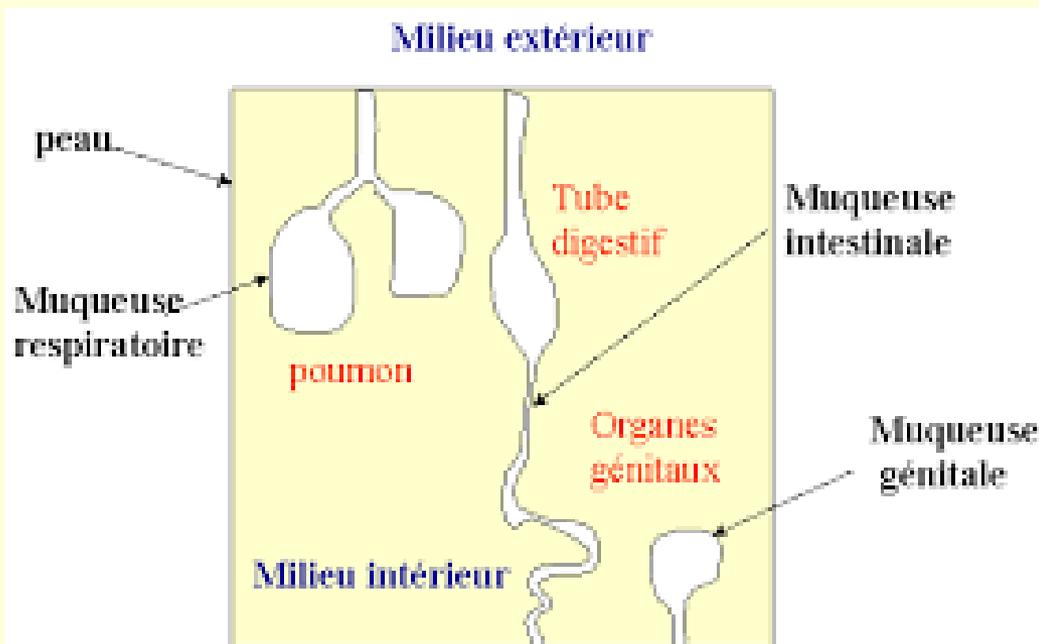
1. Les interfaces : barrières physiques



Exemple : la peau

Les épithéliums empêchent les bactéries d'envahir l'organisme

Les épithéliums empêchent les virus d'envahir l'organisme

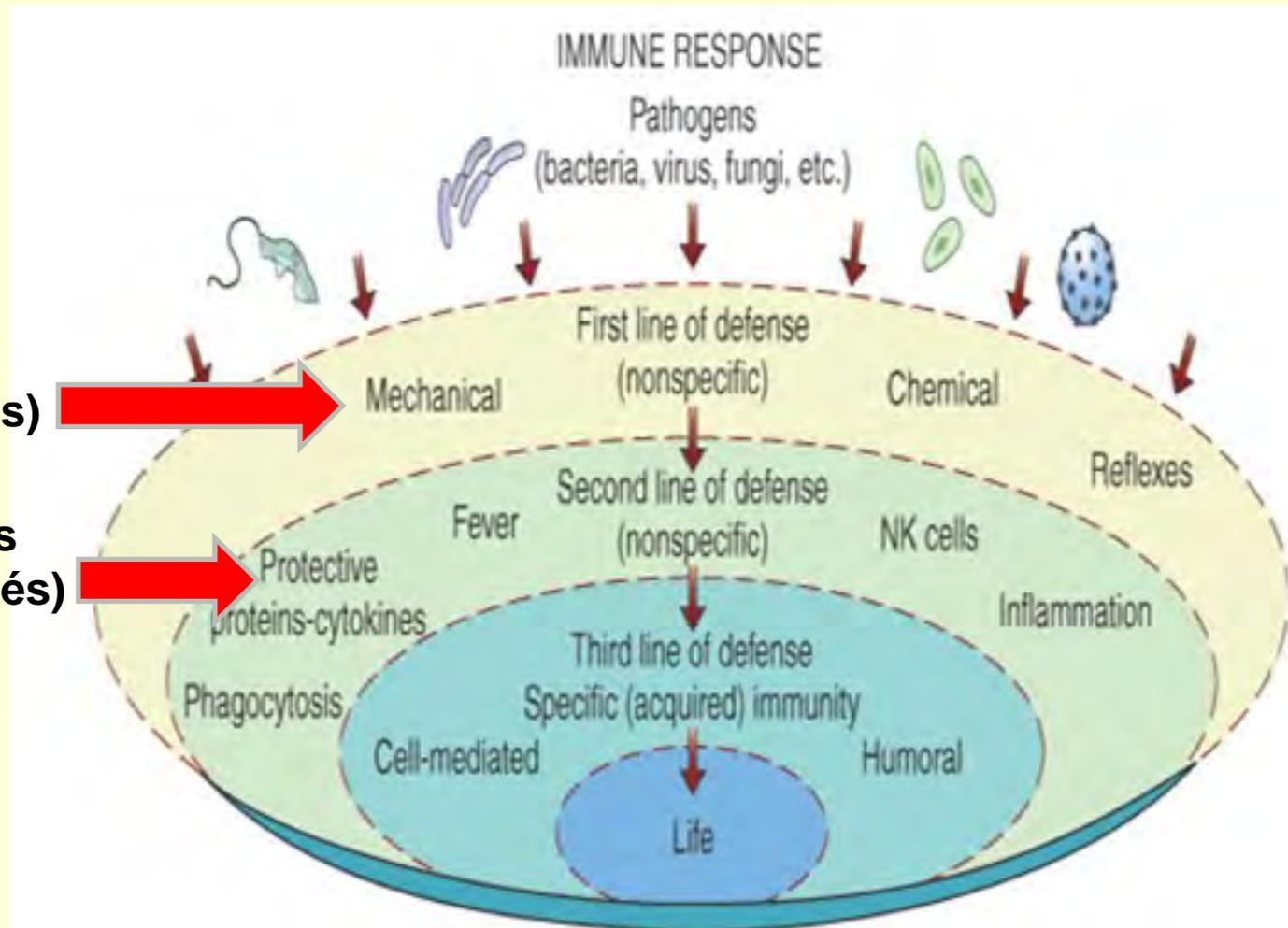


Le système immunitaire
Julien Textoris Laboratoire
d'immunologie, hôpital
Conception URMITE,
CNRS/INSERM, Faculté
de médecine Timone
<http://www.slideshare.net/MehdiRazzok/systeme-immunitaire>

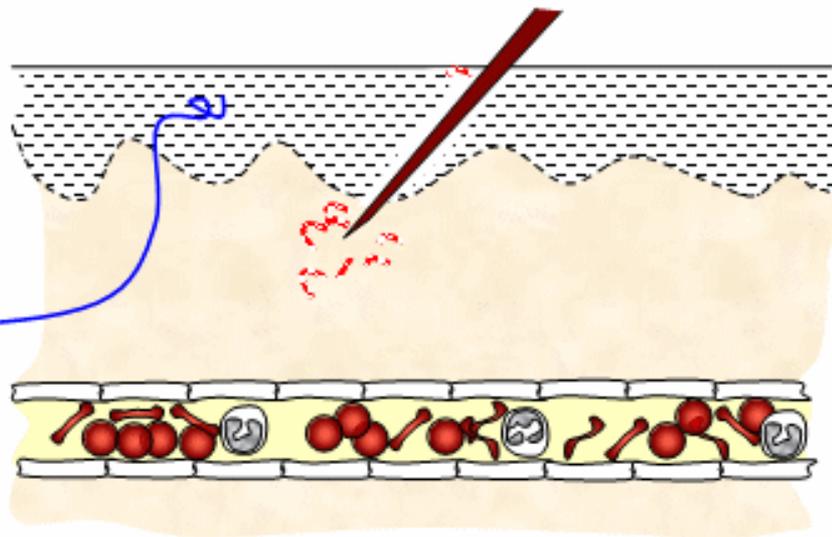
On retrouve ici nos 3 lignes de défense que l'on va détailler un peu :

1^{ère} ligne : **Barrières naturelles (physiques)**

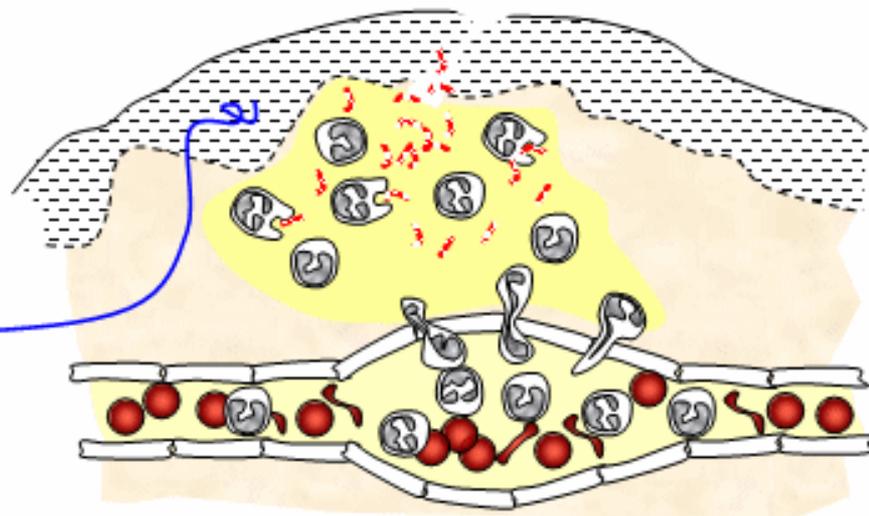
2^e ligne : **Mécanismes non spécifiques (innés)**



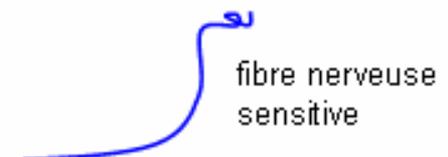
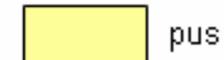
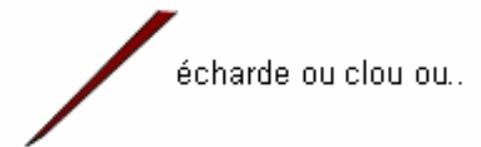
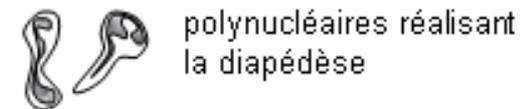
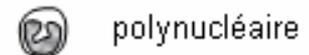
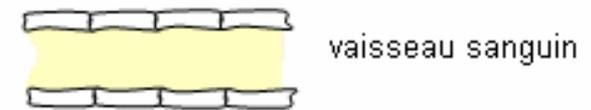
piqûre, réaction inflammatoire

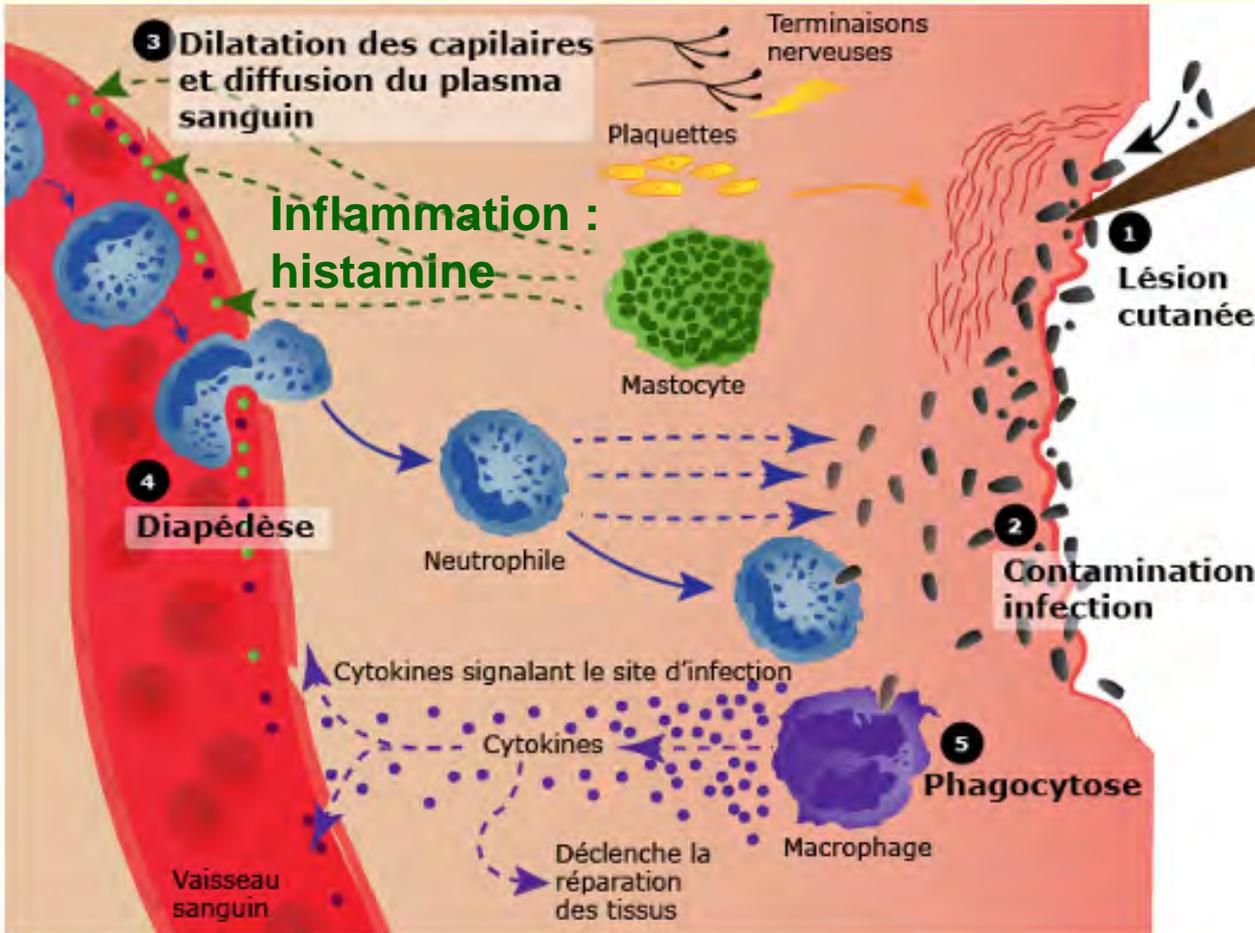


pénétration des microbes



début de la réaction immunitaire



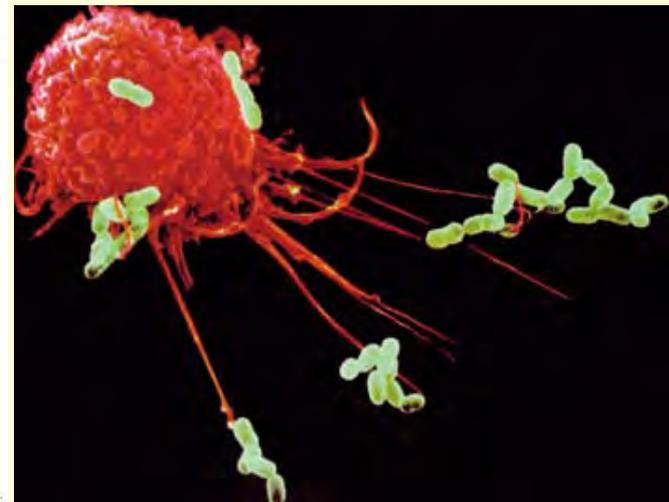
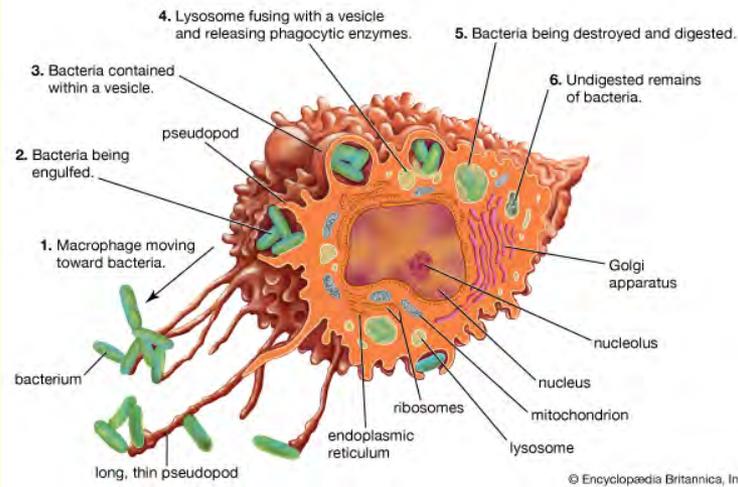


Réaction inflammatoire :

La **chaleur** et la **rougeur** dues à la vasodilatation des capillaires suite à la libération de cytokines par les macrophages et neutrophiles.

La **douleur** est due à la pression des fibres nerveuses.

L'œdème dû à l'exsudation du plasma.

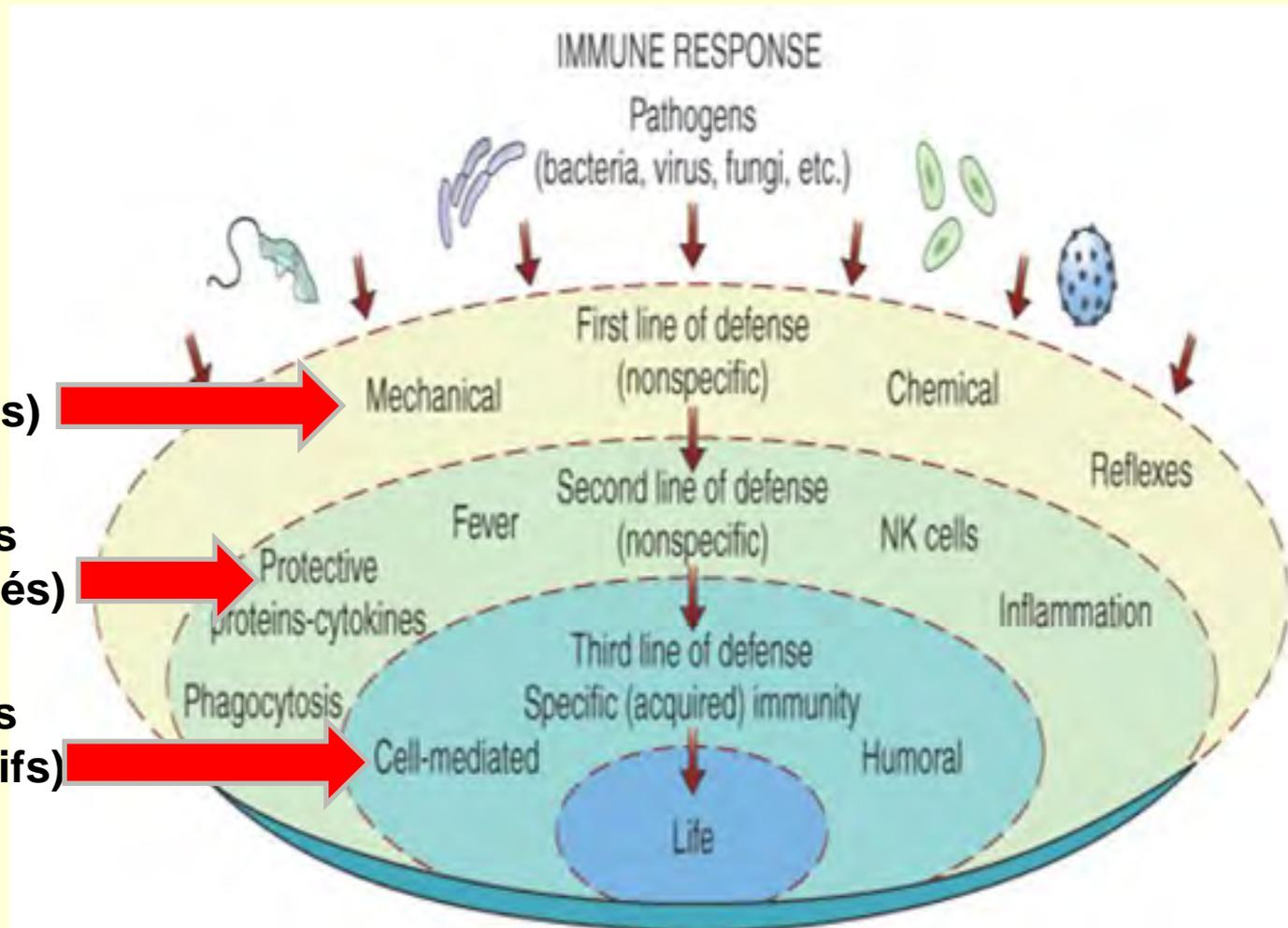


On retrouve ici nos 3 lignes de défense que l'on va détailler un peu :

1^{ère} ligne : **Barrières naturelles (physiques)**

2^e ligne : **Mécanismes non spécifiques (innés)**

3^e ligne : **Mécanismes spécifiques (adaptatifs)**



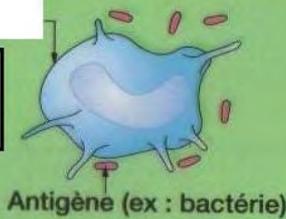
Réactions immunitaires

Réaction immunitaire immédiate : la phagocytose

Réactions immunitaires spécifiques

Phagocyte

Infection du milieu intérieur



Antigène (ex : bactérie)

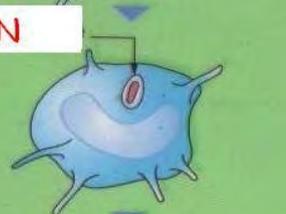
Déclenchement de la réaction immunitaire immédiate, non spécifique : la phagocytose



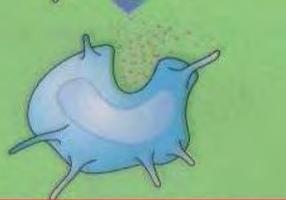
INGESTION



DIGESTION



L'infection régresse



Mort et digestion des bactéries

Réponse humorale

Lymphocyte B

Lymphocytes sécréteurs d'anticorps

Anticorps

Neutralisation des antigènes

Phagocytose des complexes antigène-anticorps

Phagocyte

Les lymphocytes

Reconnaissance spécifique de l'antigène

Multiplication

Lymphocytes « mémoires »

antigènes (ici des virus)

Réponse à médiation cellulaire

Lymphocyte T

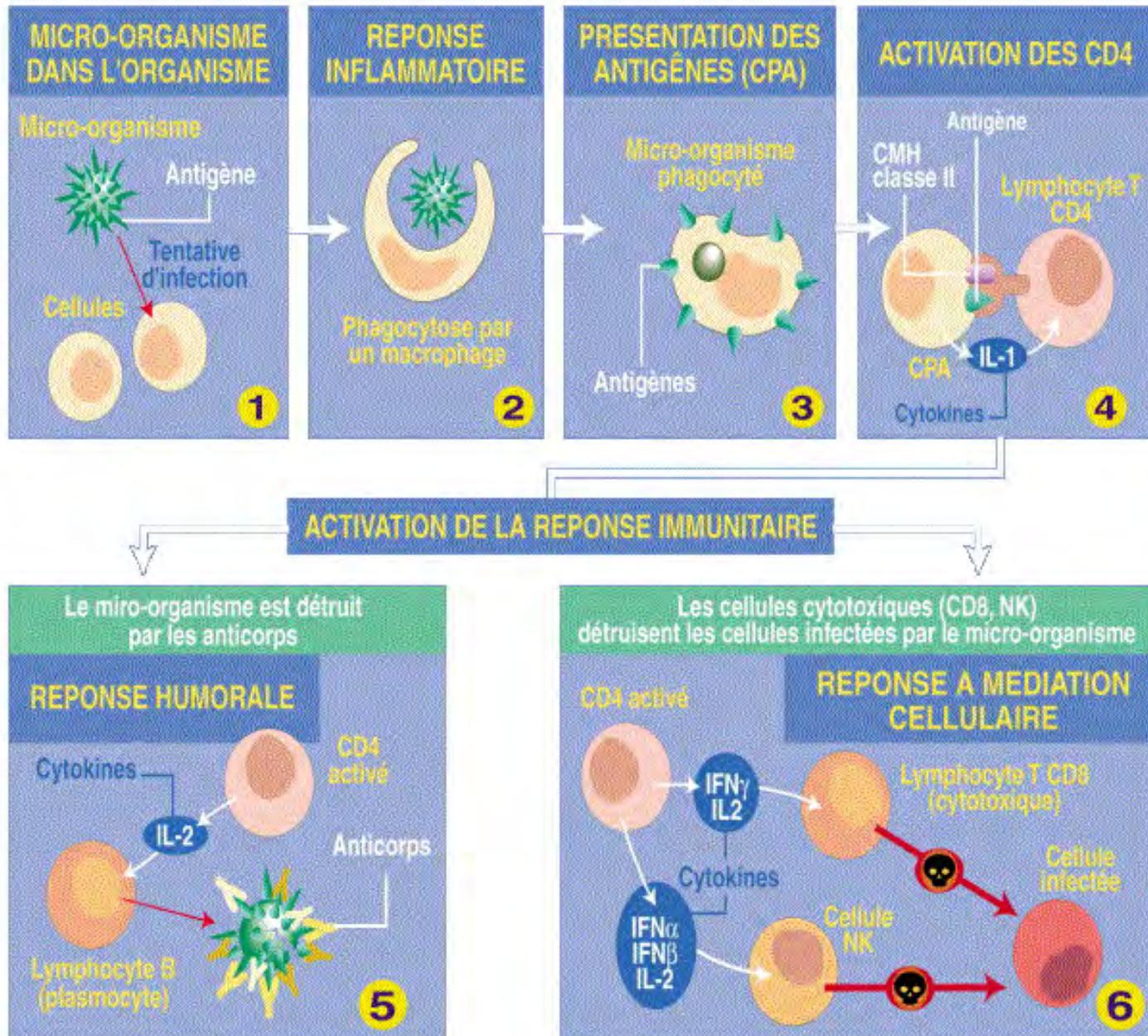
Lymphocytes tueurs

Destruction par contact des cellules infectées par des virus

Cellule infectée détruite

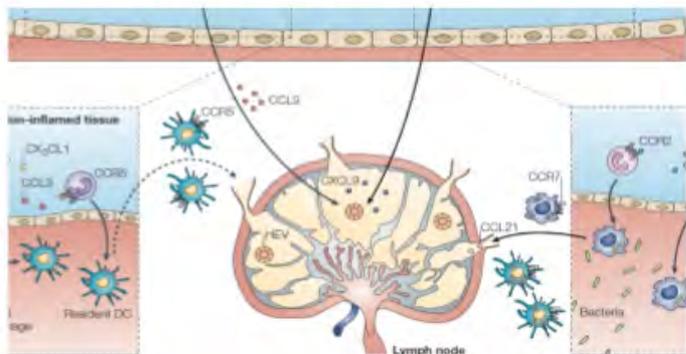
schéma transformé de HATIER SVT 3ème

Figure 2. Les étapes de la réponse immunitaire non spécifique, puis spécifique

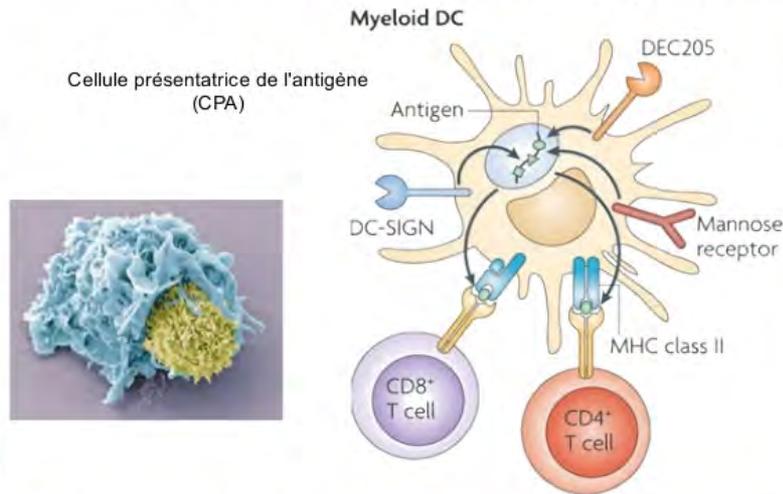


Les cellules dendritiques

- Les cellules dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques



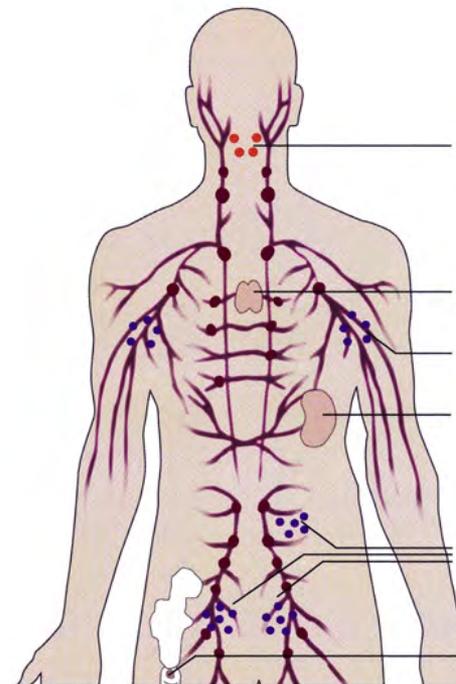
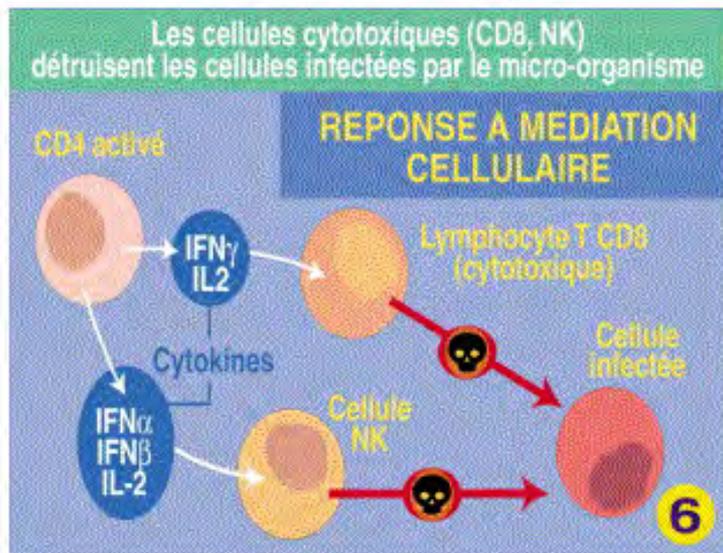
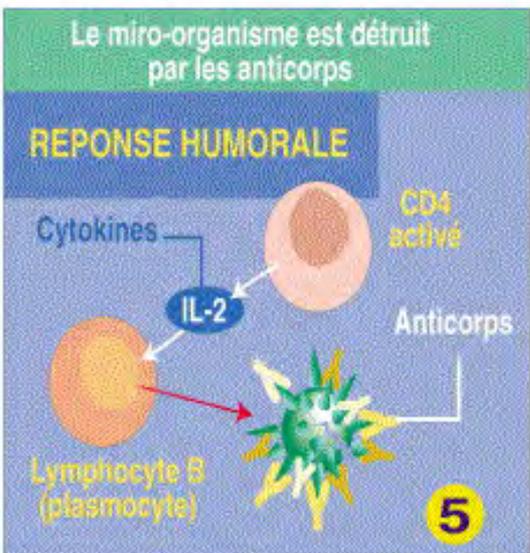
Présentation des antigènes



Les CPA interagissent avec les lymphocytes spécifiques de l'Ag

Les DC présentent l'Ag aux lymphocytes dans les ganglions

ACTIVATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE



1

2

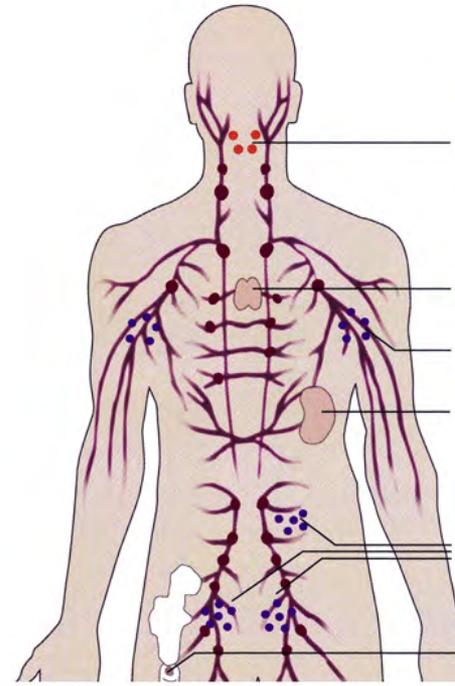
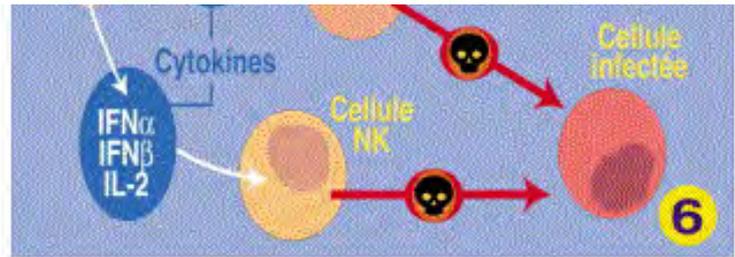
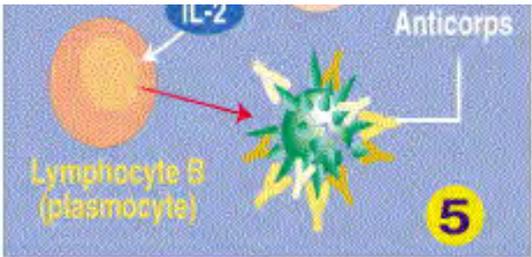
lymphocyte T

lymphocyte T

cellule infectée

cellule infectée tuée

Contact entre une cellule infectée par un virus et un lymphocyte T

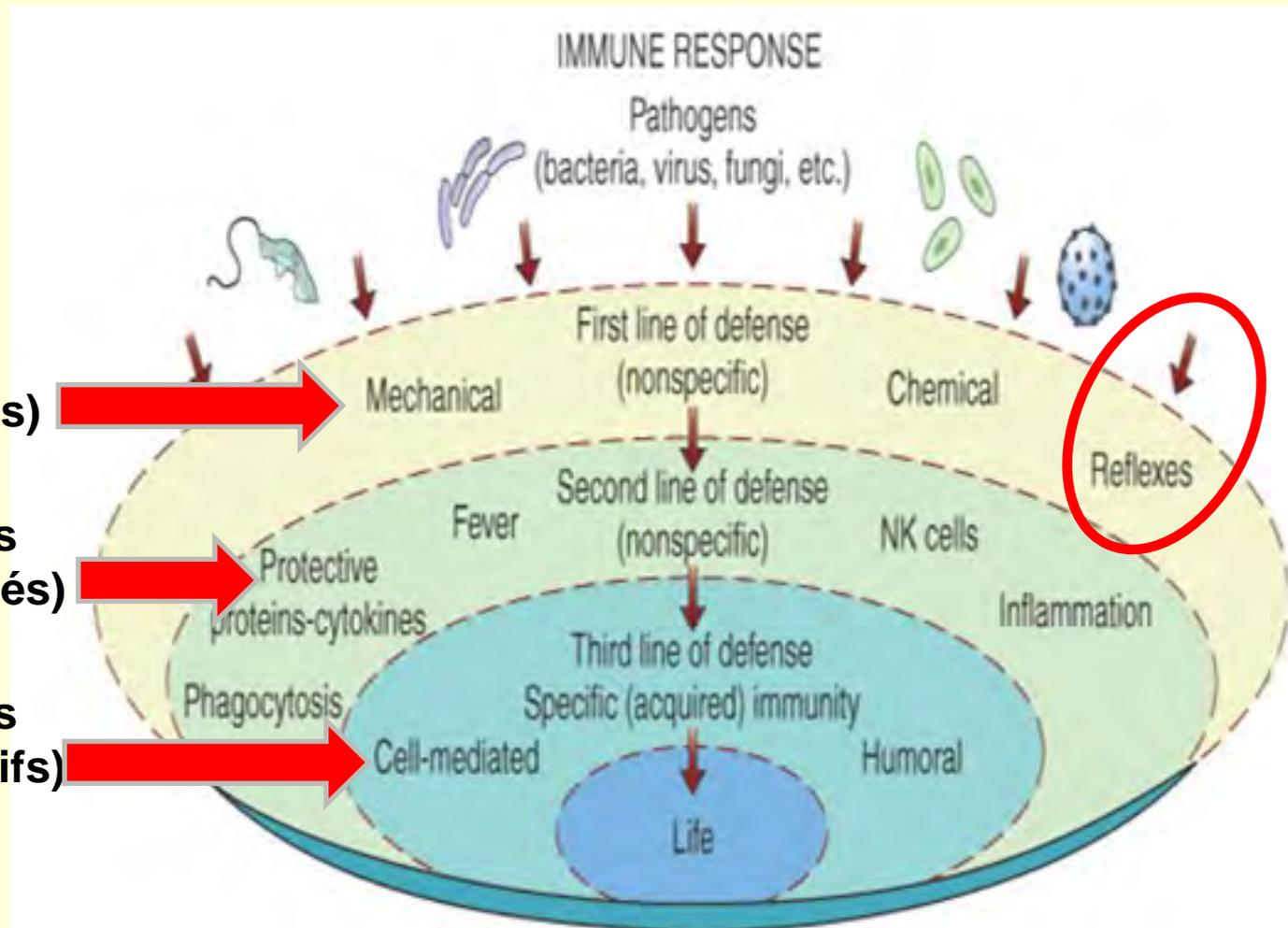


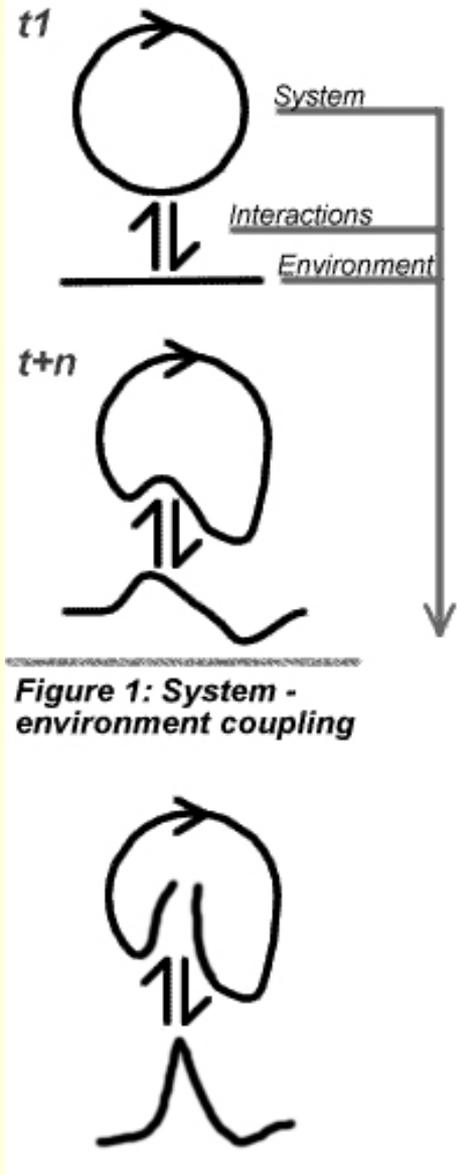
On retrouve ici nos 3 lignes de défense que l'on va détailler un peu :

1^{ère} ligne : **Barrières naturelles (physiques)**

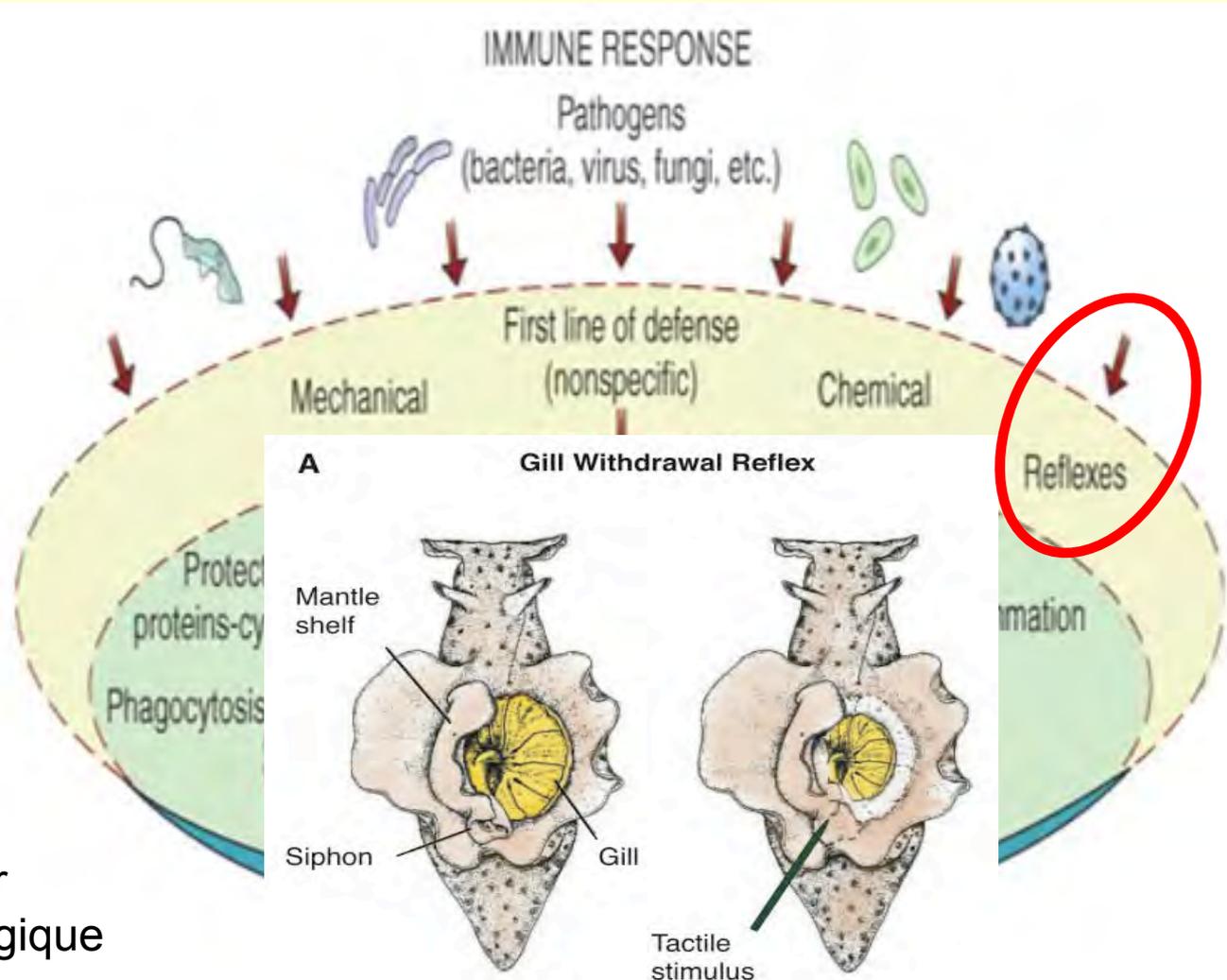
2^e ligne : **Mécanismes non spécifiques (innés)**

3^e ligne : **Mécanismes spécifiques (adaptatifs)**





On voit donc qu'à la base, **que ce soit une agression physique, chimique ou microbienne** c'est le même phénomène qui est en jeu soit la préservation de la structure de l'organisme.



Le couplage avec l'environnement doit rester dans une fenêtre physiologique (ou viable).

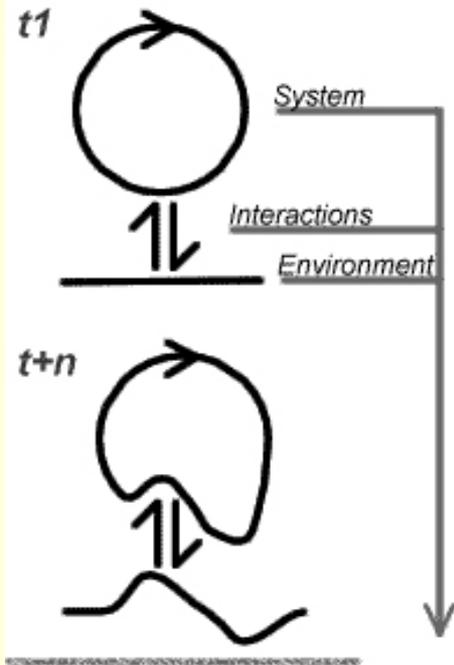


Figure 1: System - environment coupling



On voit donc qu'à la base, **que ce soit une agression physique, chimique ou microbienne** c'est le même phénomène qui est en jeu soit la préservation de la structure de l'organisme.

C'est **LA notion fondamentale** qui découle de la seconde loi de la thermodynamique (croissance de l'entropie) et qui permet de comprendre tout ce que fait le vivant.

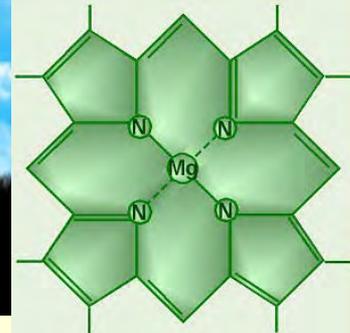
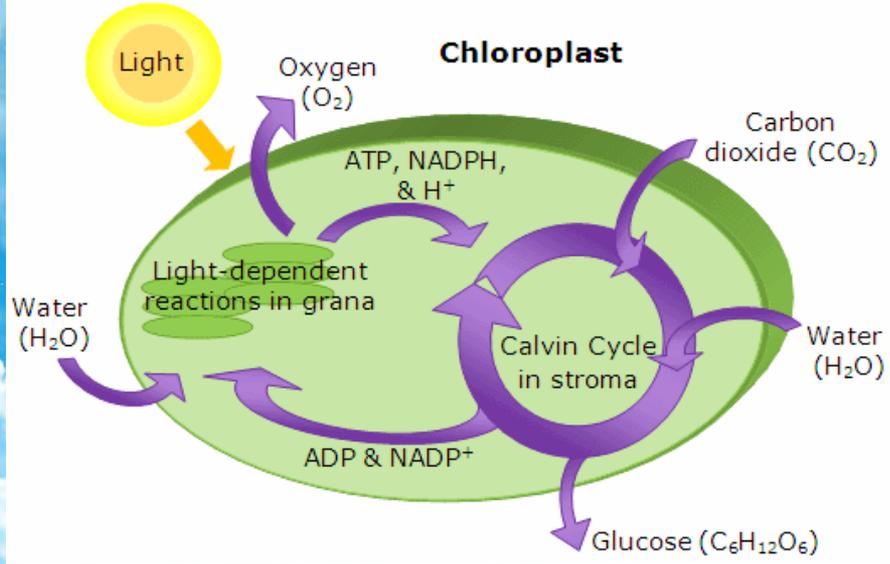
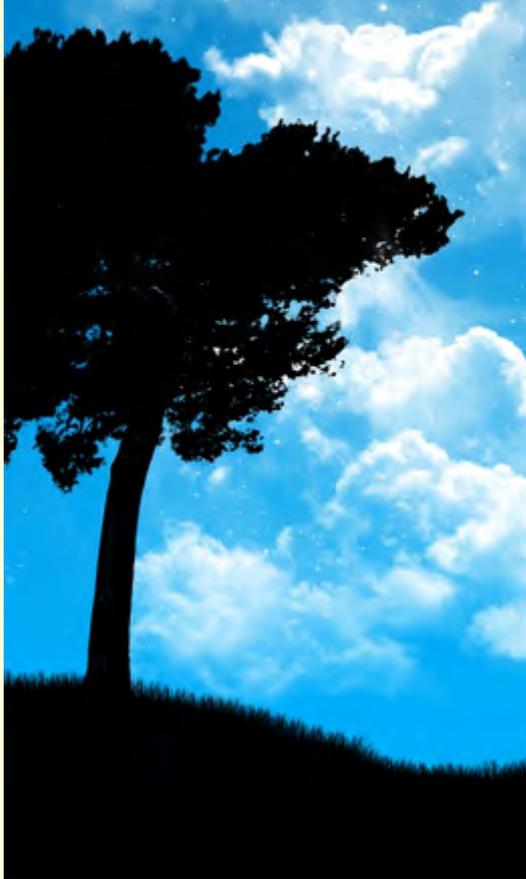
Depuis plus d'un siècle, plusieurs l'ont dit de différentes façons, de **Claude Bernard** (maintien de l'équilibre du milieu intérieur) à **Karl Friston** (minimisation de l'énergie libre) en passant par **Walter Cannon** (homéostasie) et, bien sûr, mon préféré, **Henri Laborit** qui écrivait...

Le couplage avec l'environnement doit rester dans une fenêtre physiologique (ou viable).



« La seule raison d'être d'un être vivant, c'est **d'être**,
c'est-à-dire de **maintenir sa structure.** »

- Henri Laborit

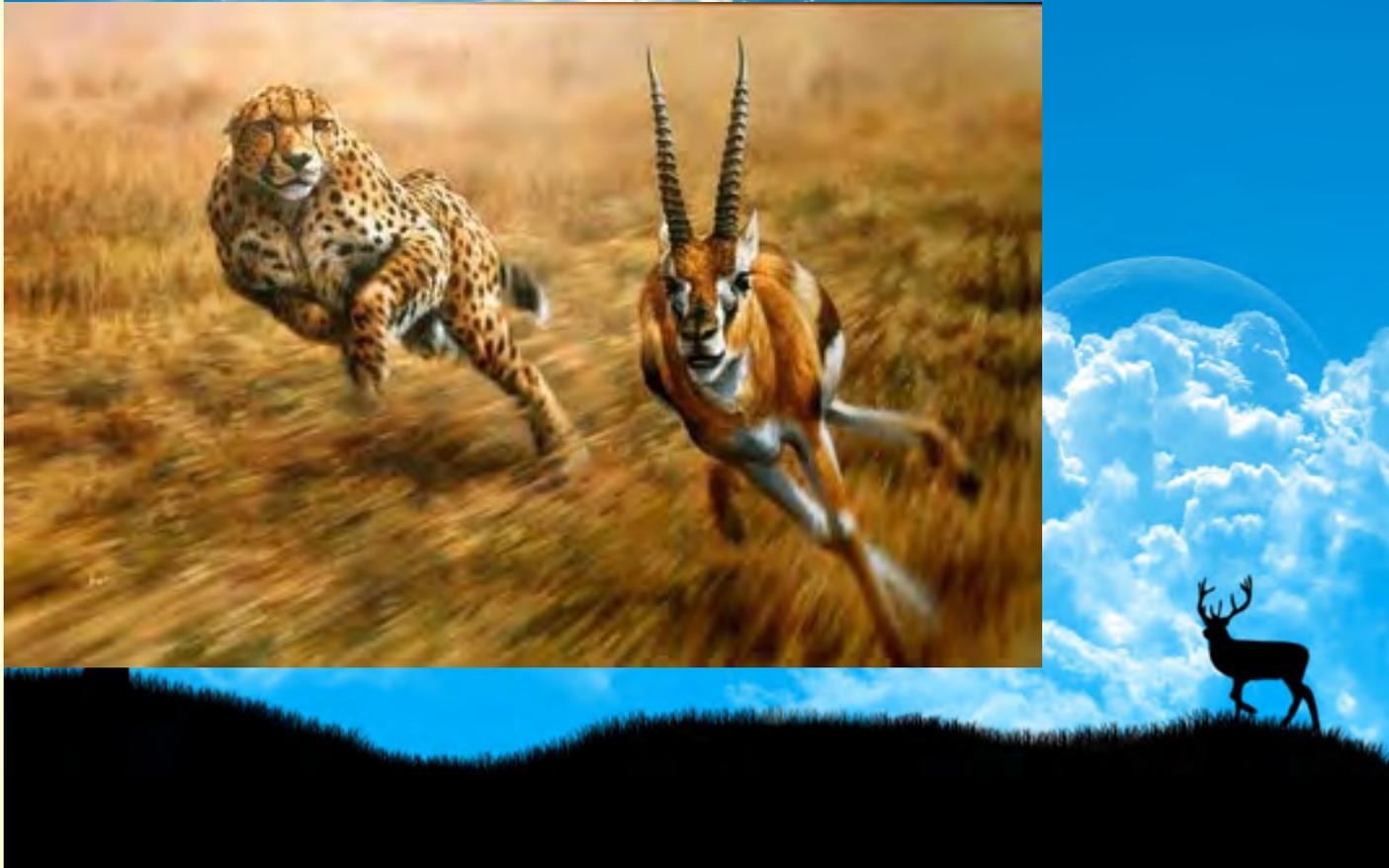


Plantes :

photosynthèse

grâce à l'énergie du soleil

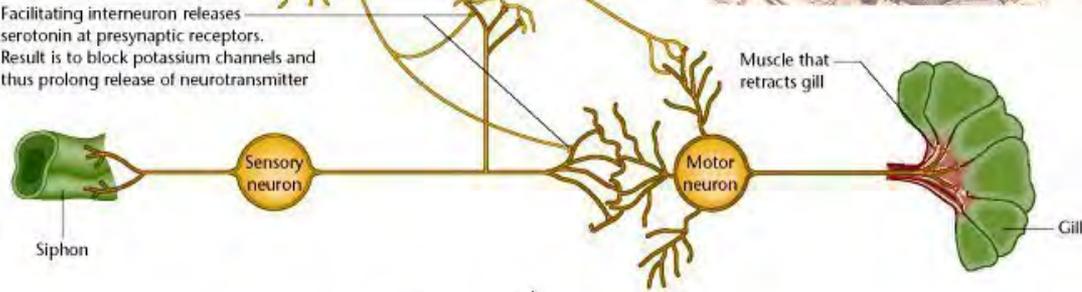




Animaux :

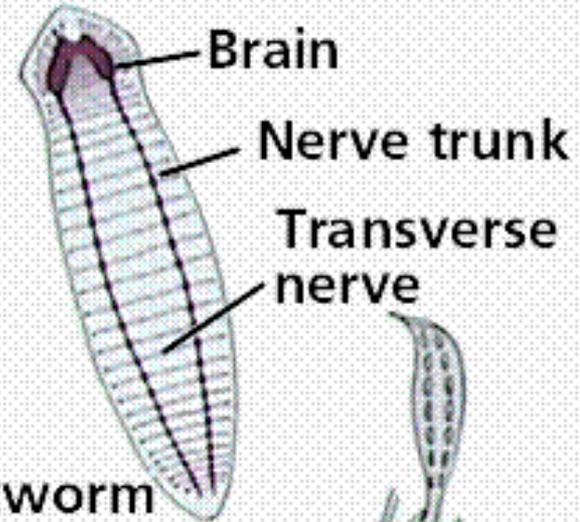
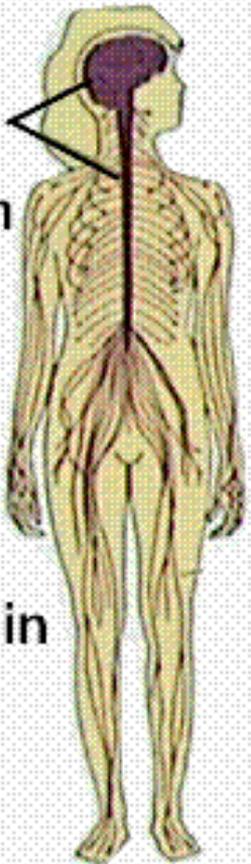
autonomie motrice
pour trouver leurs ressources
dans l'environnement

Facilitating interneuron releases serotonin at presynaptic receptors. Result is to block potassium channels and thus prolong release of neurotransmitter



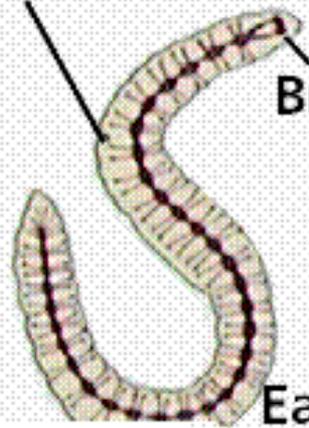
Systemes nerveux !

Brain and spinal cord are the central nervous system



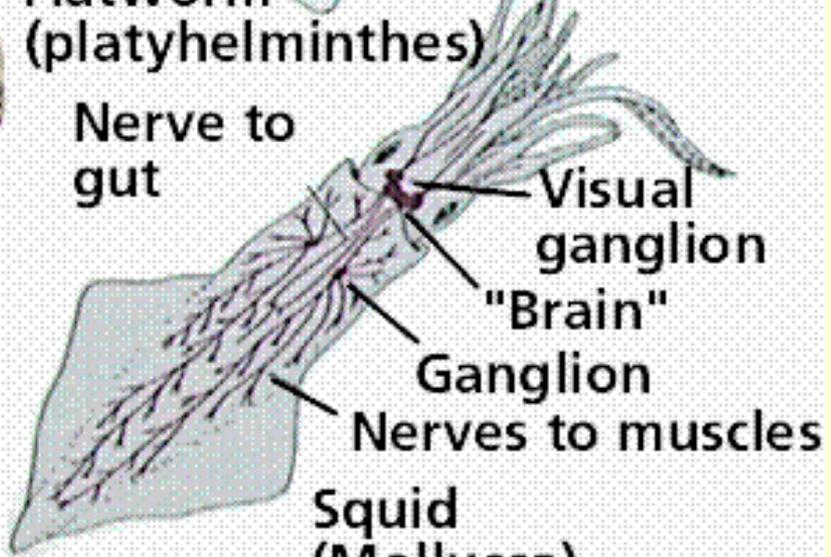
Flatworm (platyhelminthes)

Segmental nerve



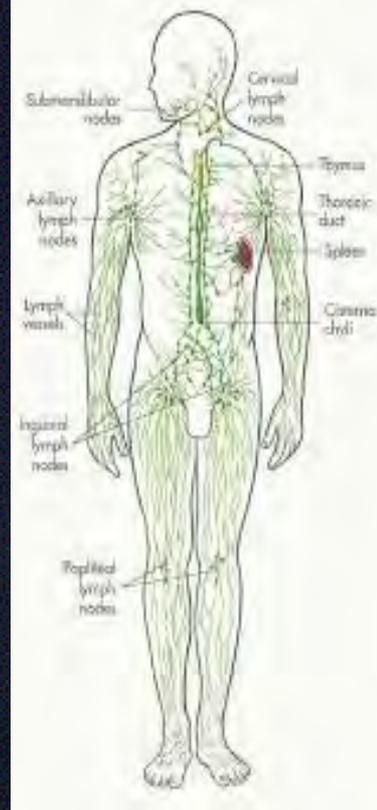
Earthworm (Annelida)

Nerve to gut



Squid (Mollusca)

Différents grands systèmes du corps humain



Musculo-squelettique

Nerveux

Endocrinien

Circulatoire

Immunitaire

8- Conclusion

7- Effet placebo

6- Psycho-neuro-immunologie

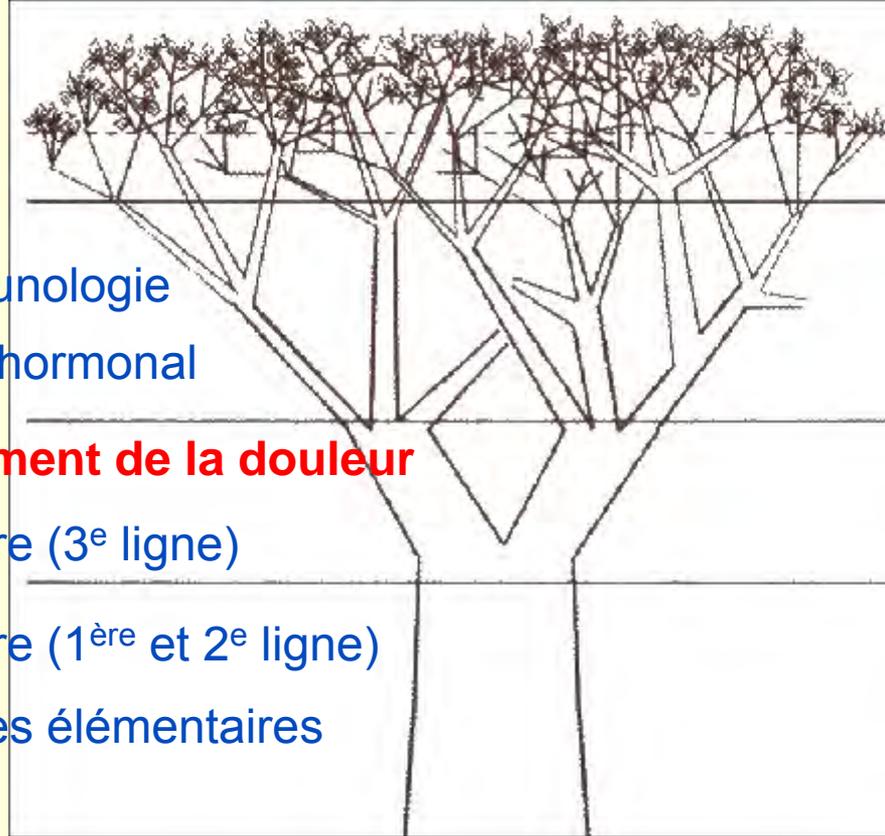
5- Apport du système hormonal

4- Approche et évitement de la douleur

3- Système immunitaire (3^e ligne)

2- Système immunitaire (1^{ère} et 2^e ligne)

1- Réflexes et contrôles élémentaires



feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure

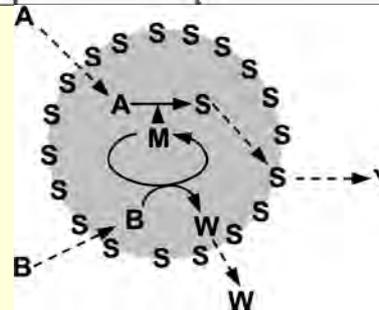
behaviours

immune responses

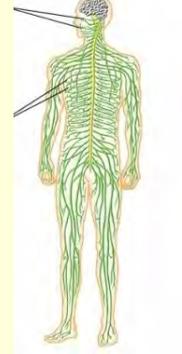
basic reflexes

metabolic regulation

Plan de la séance



Un individu a des comportements fortement influencés par ses **besoins vitaux...**



...et par le **groupe** dans lequel il se trouve.

Comportements

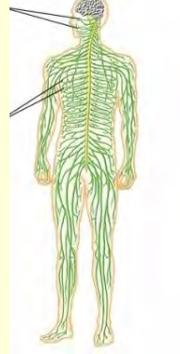
Approche
(recherche de plaisirs)

Évitement de
la douleur

manger,
boire,
se reproduire

se protéger





Comportements

Approche
(recherche de plaisirs)

Évitement de
la douleur

Proxy =



manger,
boire,
se reproduire

} inné

se protéger

+ automatisme acquis
[classe sociale, médias, publicité, etc.]



Proxy = plaisir ou

8- Conclusion

7- Effet placebo

6- Psycho-neuro-immunologie

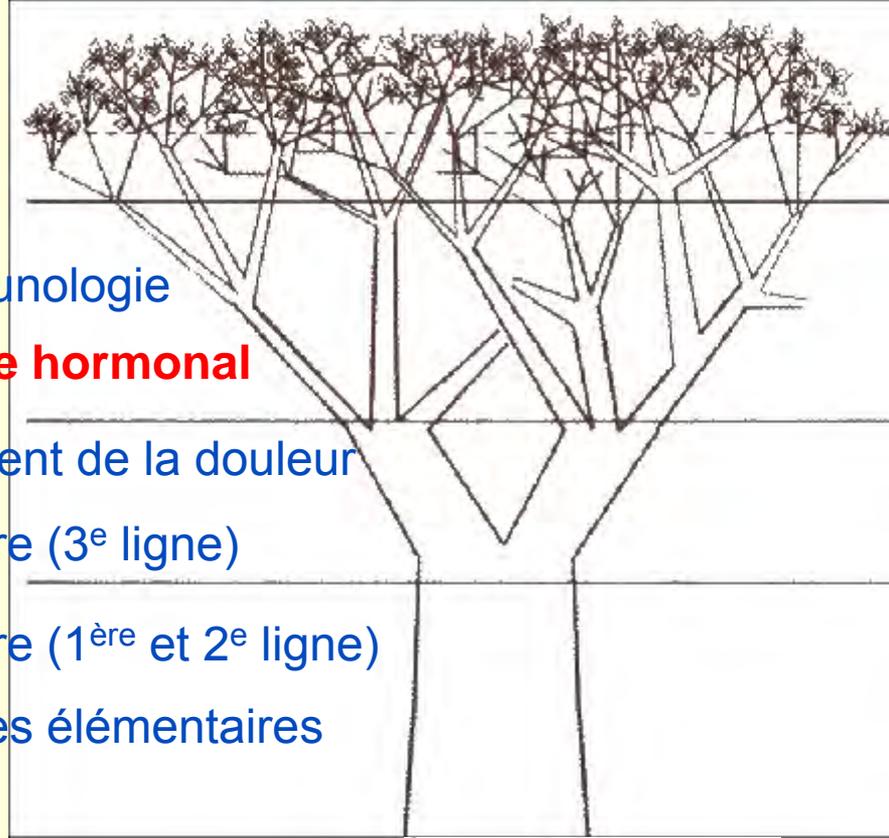
5- Apport du système hormonal

4- Approche et évitement de la douleur

3- Système immunitaire (3^e ligne)

2- Système immunitaire (1^{ère} et 2^e ligne)

1- Réflexes et contrôles élémentaires



feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure

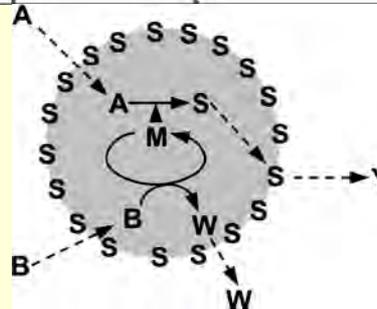
behaviours

immune responses

basic reflexes

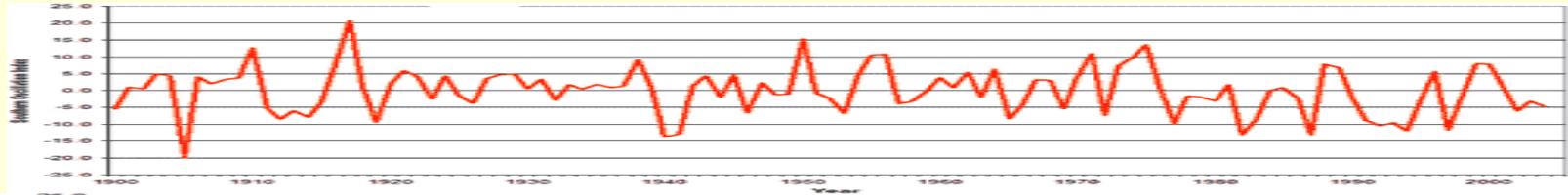
metabolic regulation

Plan de la séance

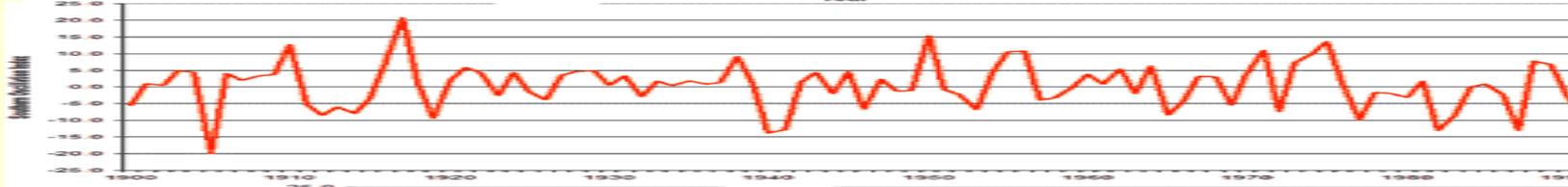


Nos besoins fondamentaux subissent des fluctuations qui s'éloignent parfois de la valeur optimale...

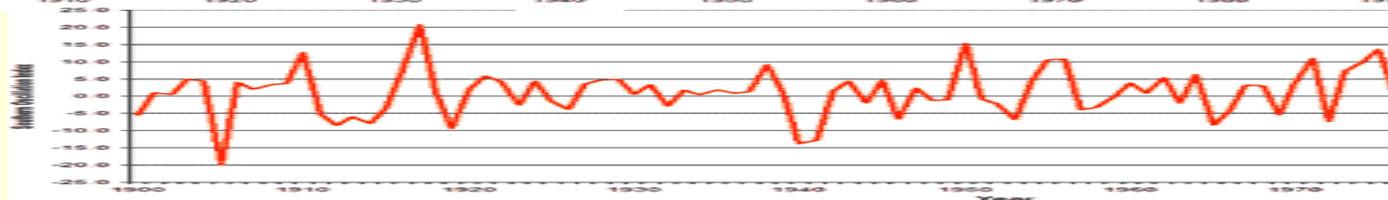
FAIM



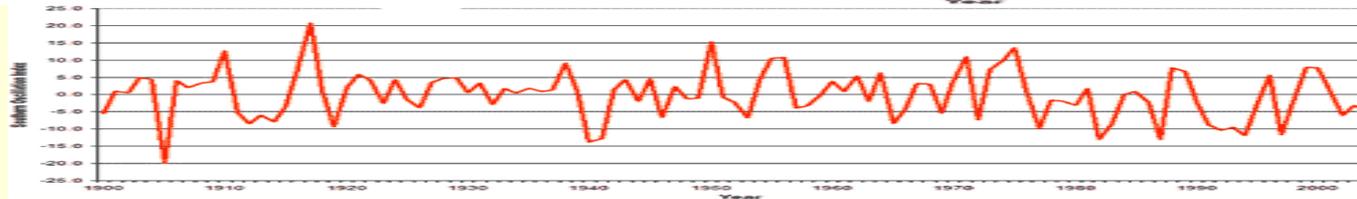
SOIF



TEMPÉRATURE

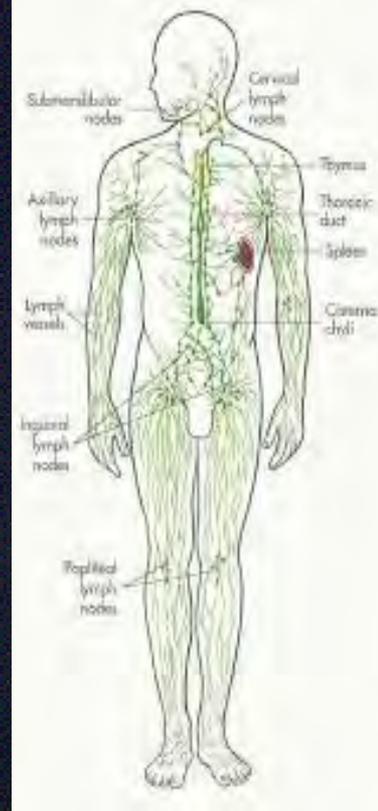


REPRODUCTION



...vers laquelle l'organisme va tendre à revenir toujours par 2 moyens :

Et là on va considérer un peu le rapport entre deux systèmes particuliers...



Musculo-squelettique

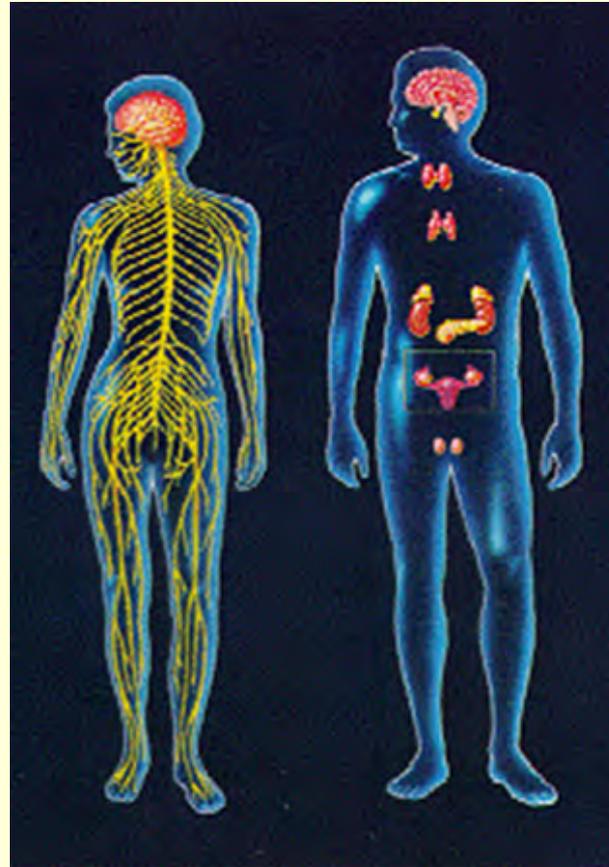
Nerveux

Endocrinien

Circulatoire

Immunitaire

« La seule raison d'être d'un être vivant, c'est **d'être**,
c'est-à-dire de **maintenir sa structure.** » - Henri Laborit



Nerveux

Endocrinien

Ces deux grands systèmes vont **collaborer** constamment
pour maintenir cette structure chez les animaux.

Éventuellement,
va devoir être aidé par :

Système **nerveux**

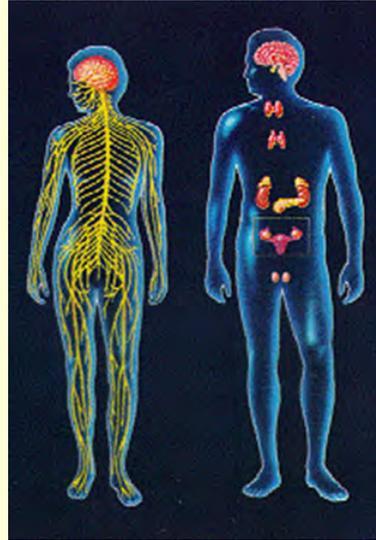
=

autonomie motrice

pour trouver leurs ressources
dans l'environnement

Donc boucles sensori-motrices

Donc **comportements**



Système **endocrinien**

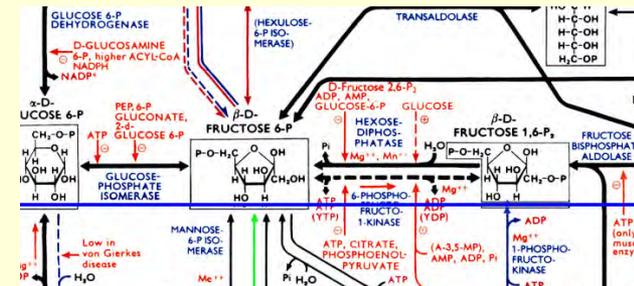
=

Équilibre métabolique

de l'environnement
interne

Donc boucles de rétroaction
biochimiques

Donc **régulations
hormonales**



Éventuellement,
va devoir être aidé par :

Système **nerveux**

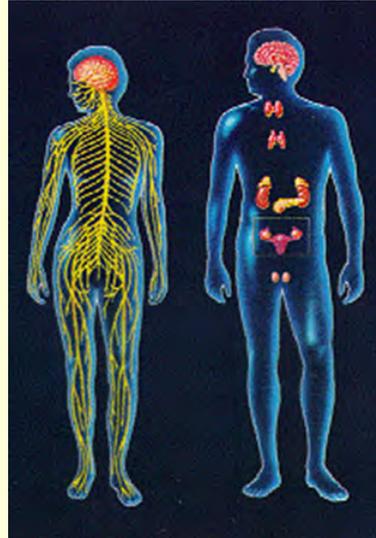
=

autonomie motrice

pour trouver leurs ressources
dans l'environnement

Donc boucles sensori-motrices

Donc **comportements**



Système **endocrinien**

=

Équilibre métabolique

de l'environnement
interne

Donc boucles de rétroaction
biochimiques

Donc **régulations
hormonales**

Et si les comportement échouent,
le système endocrinien devra déclencher
d'autres remaniements métaboliques plus radicaux...



**Par une réponse
comportementale
(système nerveux)**

**Par une réponse
métabolique
(système endocrinien)**

FAIM

Manger

Mobiliser ses réserves
(lipides, etc...)

SOIF

Boire

Diminuer l'élimination d'eau
(réabsorption par les reins,
etc....)

TEMPÉRATURE

Se met à l'abri
Hérissé ses poils

Augmente la production de
chaleur par ses cellules

REPRODUCTION

Comportements de
séduction
Accouplement

Maturation des cellules
sexuelles

SOINS ENFANTS

Comportements maternels

Production de lait

**Par une réponse
comportementale
(système nerveux)**



**Par une réponse
métabolique
(système endocrinien)**

**Les 2 systèmes travaillent donc toujours ensemble
et en parallèle pour assurer « l'homéostasie ».**

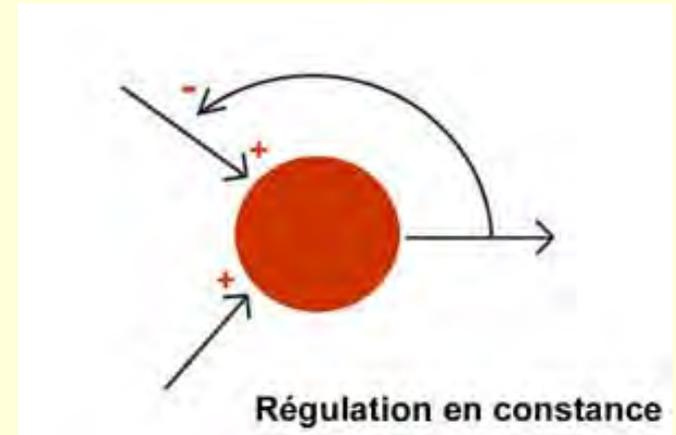
Car je rappelle qu'un comportement peut être redéfini comme **l'extension de mécanismes physiologiques de contrôle au-delà du milieu intérieur d'un organisme.**

Par une réponse comportementale (système nerveux)

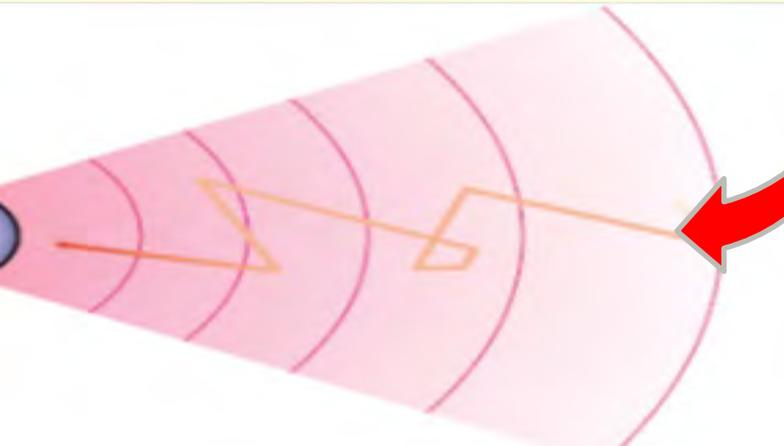
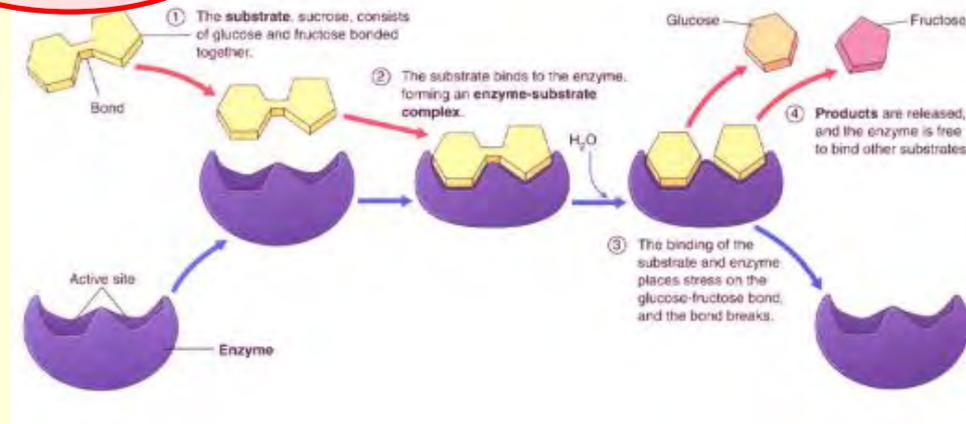


Par une réponse métabolique (système endocrinien)

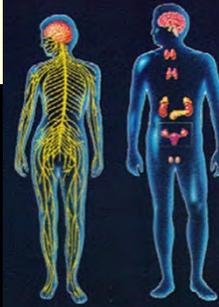
Donc pas étonnant qu'il y ait **complémentarité.**



sucrose



Par une réponse
comportementale
(système nerveux)



Par une réponse
métabolique
(système endocrinien)

Lorsqu'on pénètre le détail des mécanismes chimiques, on s'aperçoit que, pour un type de besoin donné (boire, manger, se reproduire), ce sont souvent les **mêmes substances** qui interviennent dans les mécanismes de la réponse comportementale et dans ceux de la réponse métabolique.

Autrement dit, **la même molécule** agit tantôt dans le sang sous la forme d'une hormone, tantôt dans le cerveau en tant que neurotransmetteur ou neuromodulateur.

JEAN-DIDIER VINCENT

BIOLOGIE
DES PASSIONS

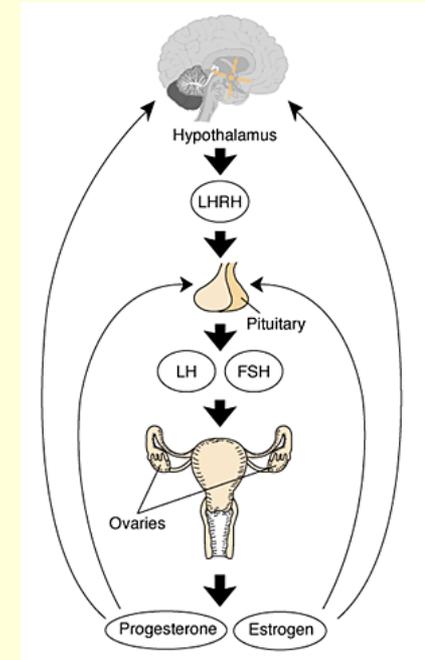


3 exemples :

1) la **LHRH** : - hormone de libération : sécrétée par des **neurones de l'hypothalamus** dans le système porte hypothalamo-hypophysaire =

cellules glandulaires de l'hypophyse antérieure augmentent leur libération de LH et de FSH =

influence sur les glandes sexuelles : ovaires et testicules (ex.: déclenche la puberté).



- injectée dans l'hypothalamus =

(donc présence de récepteur et agit comme neurotransmetteur dans un circuit de neurones impliqué dans la copulation)



3 exemples :

- 2) l'angiotensine :
- provoque par **voie sanguine** la contraction des vaisseaux
 - est présent également dans le **cerveau**, comme neurotransmetteur où elle déclenche le comportement de boisson, intervient dans la régulation nerveuse de la pression artérielle et commande la libération de l'hormone antidiurétique.
- 3) l'insuline :
- sécrétée comme **hormone** par le pancréas
 - participe dans le **cerveau** comme neurotransmetteur aux mécanismes du comportement alimentaire.

“Fly feeding and satiety are associated with an antagonistic neuromodulatory signal, the secretion of **insulin-related peptides** that suppress transcription of the sNPF receptor in olfactory neurons.”
Beyond the connectome: How neuromodulators shape neural circuits

Cornelia Bargmann (2012) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.201100185/full>

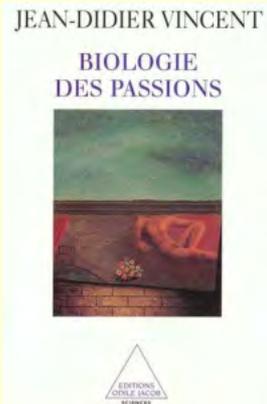
Neuroestradiol in the Hypothalamus Contributes to the Regulation of Gonadotropin Releasing Hormone Release.

Journal of Neuroscience, **2013**.

<http://bit.ly/18amGF3>

“In a new study published in the Journal of Neuroscience, researchers at the University of Wisconsin-Madison found that **the brains of rhesus macaques can also synthesize and release estrogens**, which researchers previously thought was limited to the ovaries [where they help to regulate reproduction].”

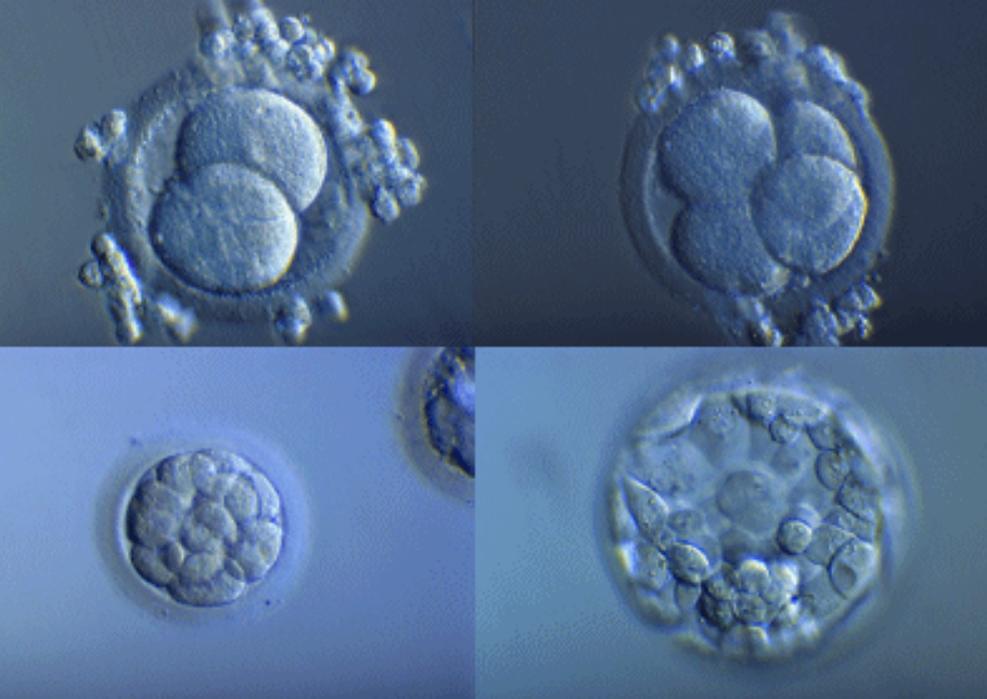
Ce qui n'est pas étonnant dans une perspective **évolutive**...



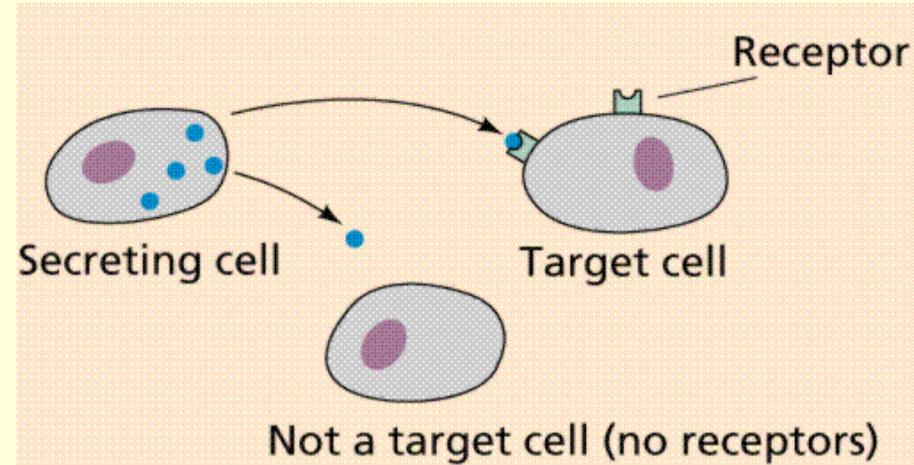
« *Les substances chargées de la communication sont présentes dans l'être vivant avant même que ne soient différenciés les [grands systèmes].*

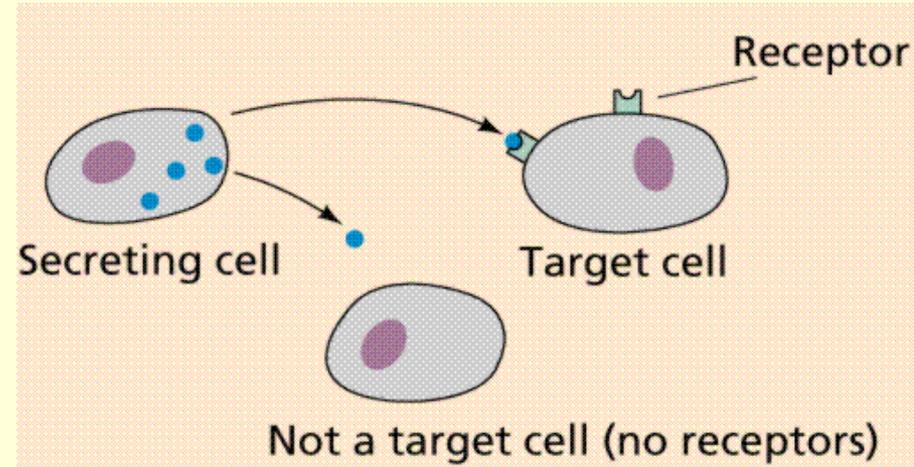
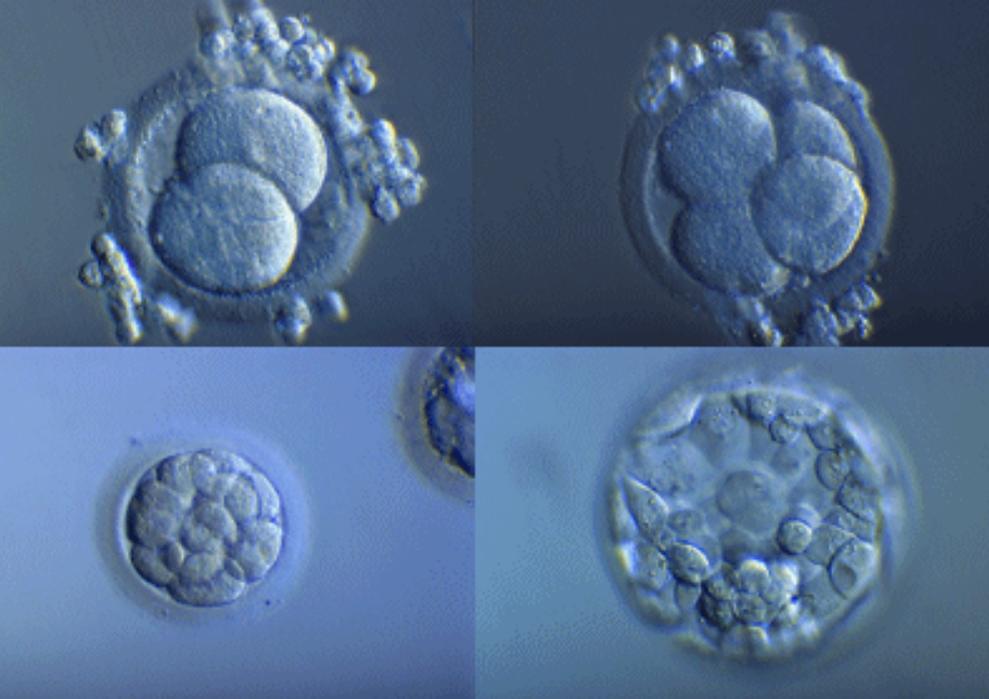
*Hormones et neurotransmetteurs **devancent** l'apparition des systèmes endocrines et nerveux. » (p.105)*



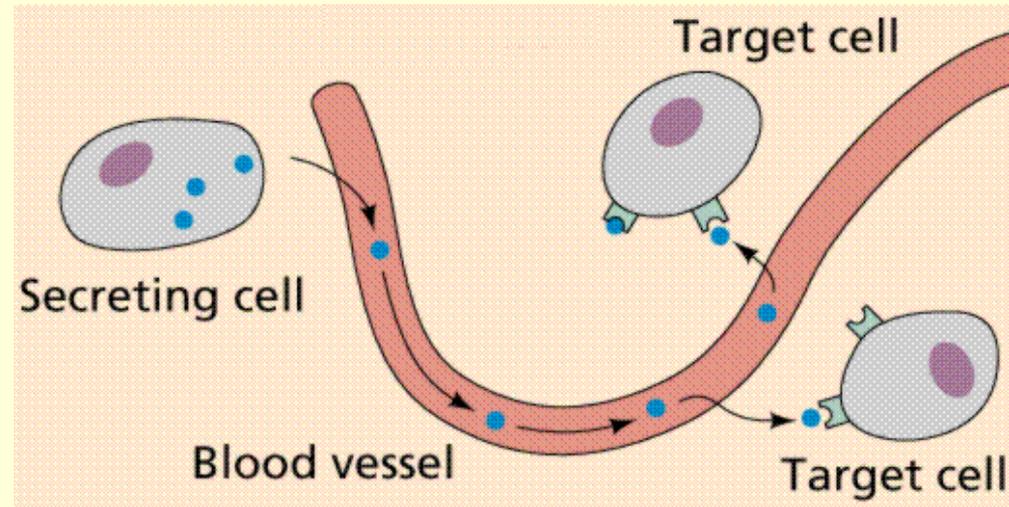


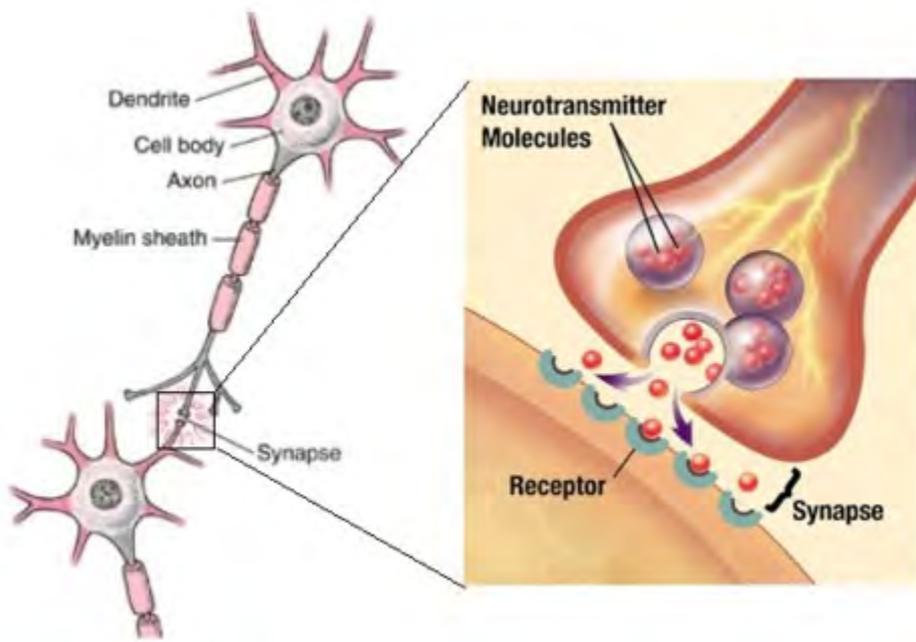
Car avec les premiers **multicellulaires** commence la simple sécrétion de molécules et leur fixation sur d'autres molécules à la surface d'autres cellules...



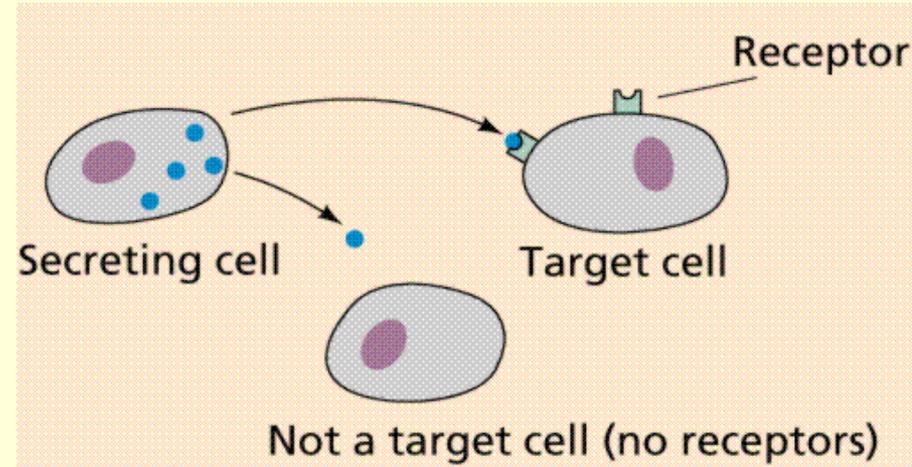


... dont les premiers systèmes circulatoires leur permettront d'atteindre des cellules plus éloignées.

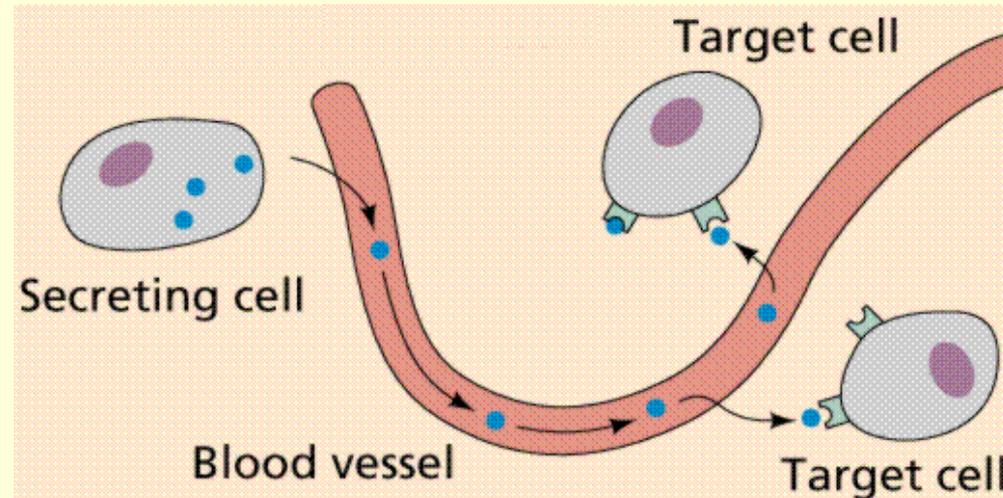




...mais aussi neurotransmetteurs et récepteur des neurones du **système nerveux !**



Hormones !
(système endocrinien)



Pendant longtemps :

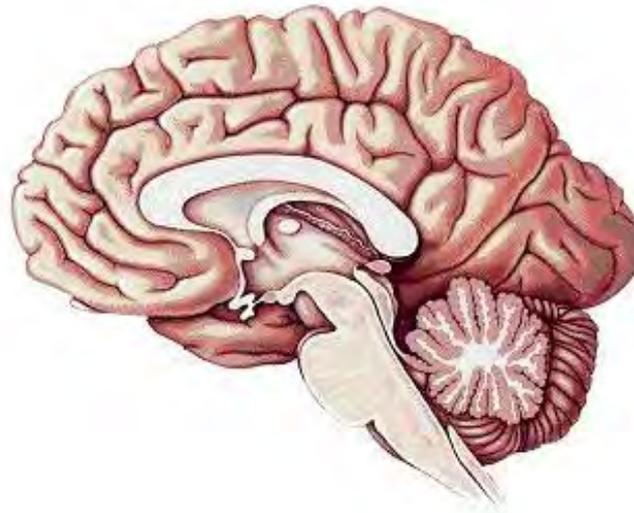
Cerveau

neurotransmetteurs

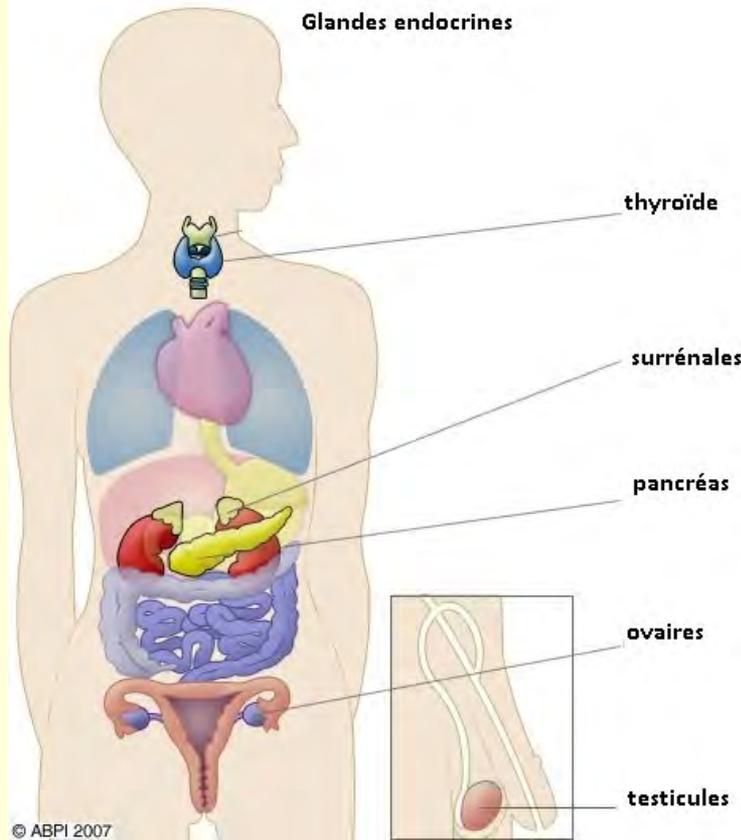
----- **SÉPARATION** -----

Corps

hormones



Glandes endocrines



La neuroendocrinologie,

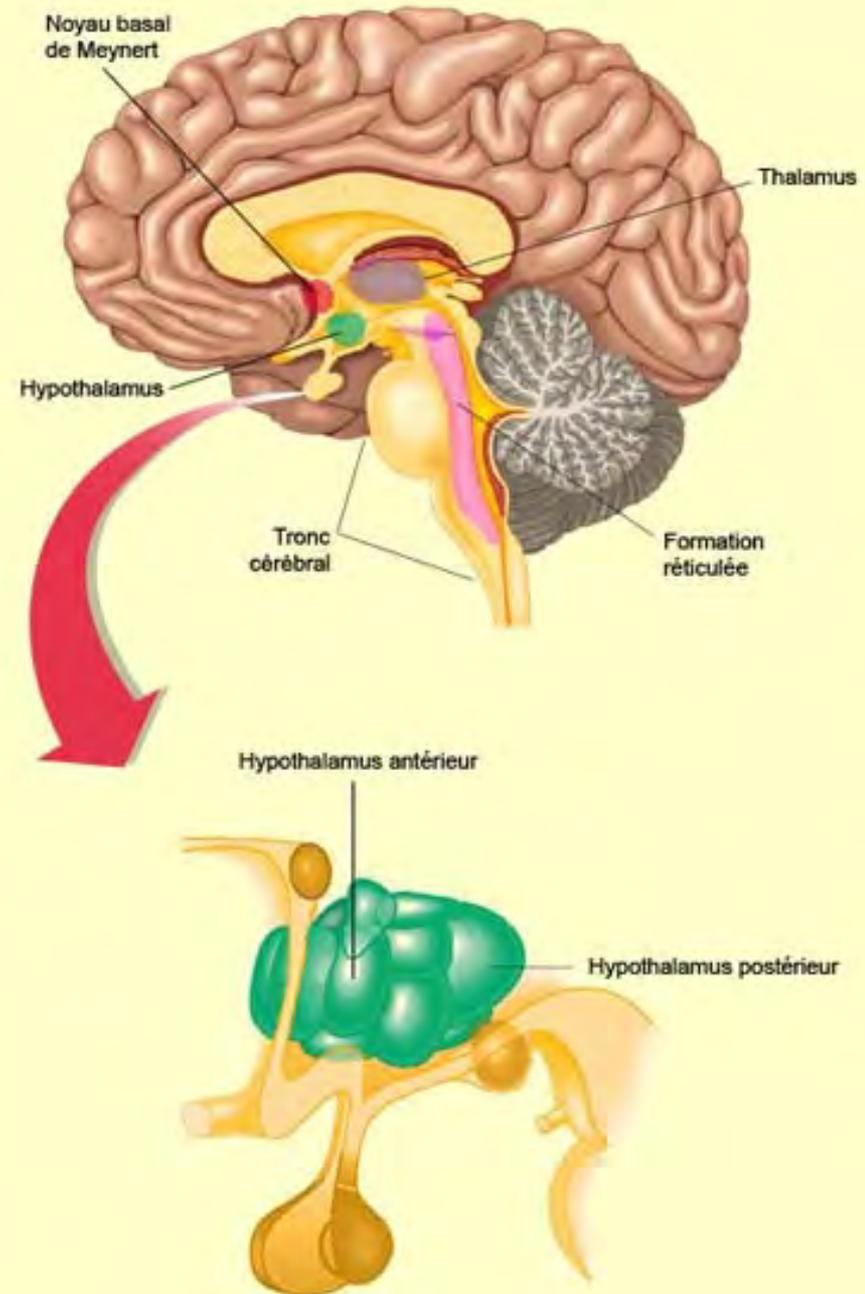
qui s'est développée durant les années 1970 à l'intersection de la neurobiologie et l'endocrinologie,

a montré que l'on ne pouvait plus faire une distinction nette entre le cerveau et le corps (notamment avec le concept de « **neurohormone** »).



Jean-Didier Vincent a contribué à l'essor de la **neuroendocrinologie**

au début des années 1970 avec la caractérisation des osmorécepteurs dans **l'hypothalamus**.





Osmorecepteurs =

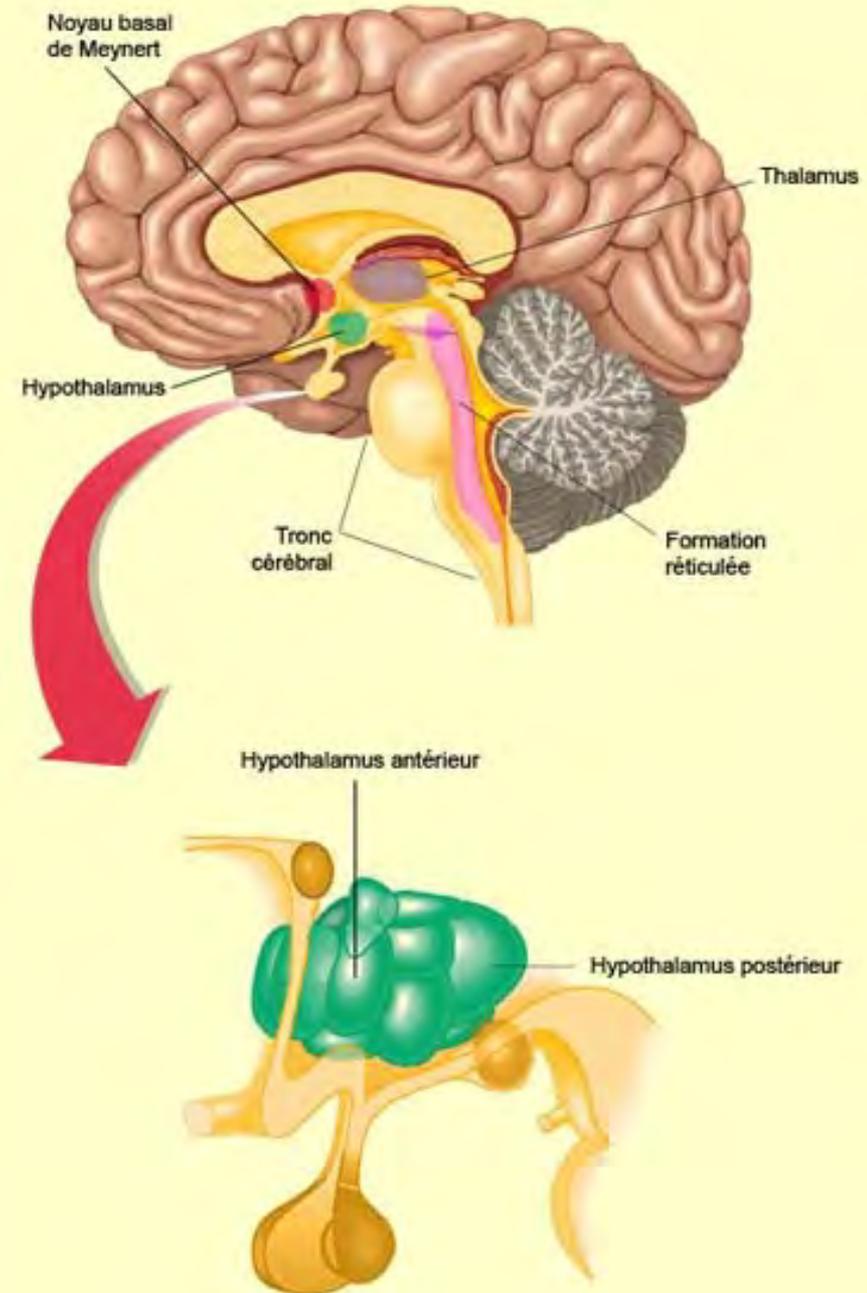
des neurones de l'hypothalamus

sensibles à la concentration osmotique du plasma

dont les axones sécrètent de la **vasopressine**

directement dans la circulation sanguine.

Et cette vasopressine, sécrétée par des neurones, va agir comme une **hormone** sur des organes du corps comme les reins ou les vaisseaux sanguins.

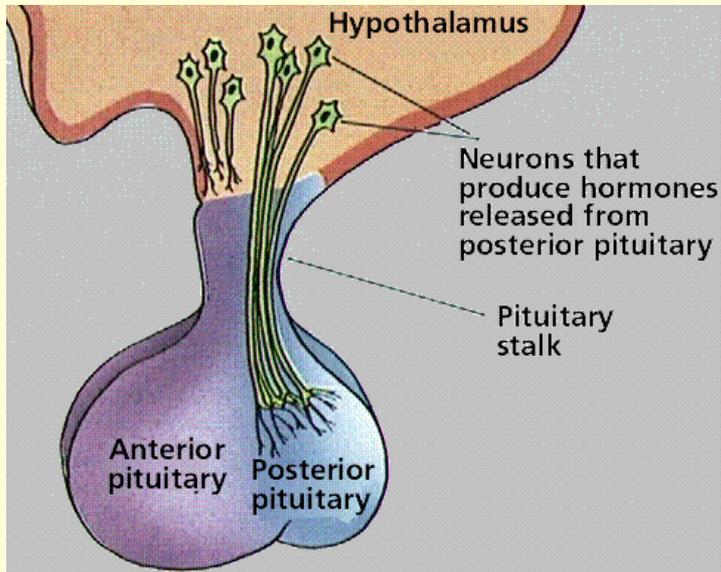


Ce qui m'amène naturellement à vous présenter

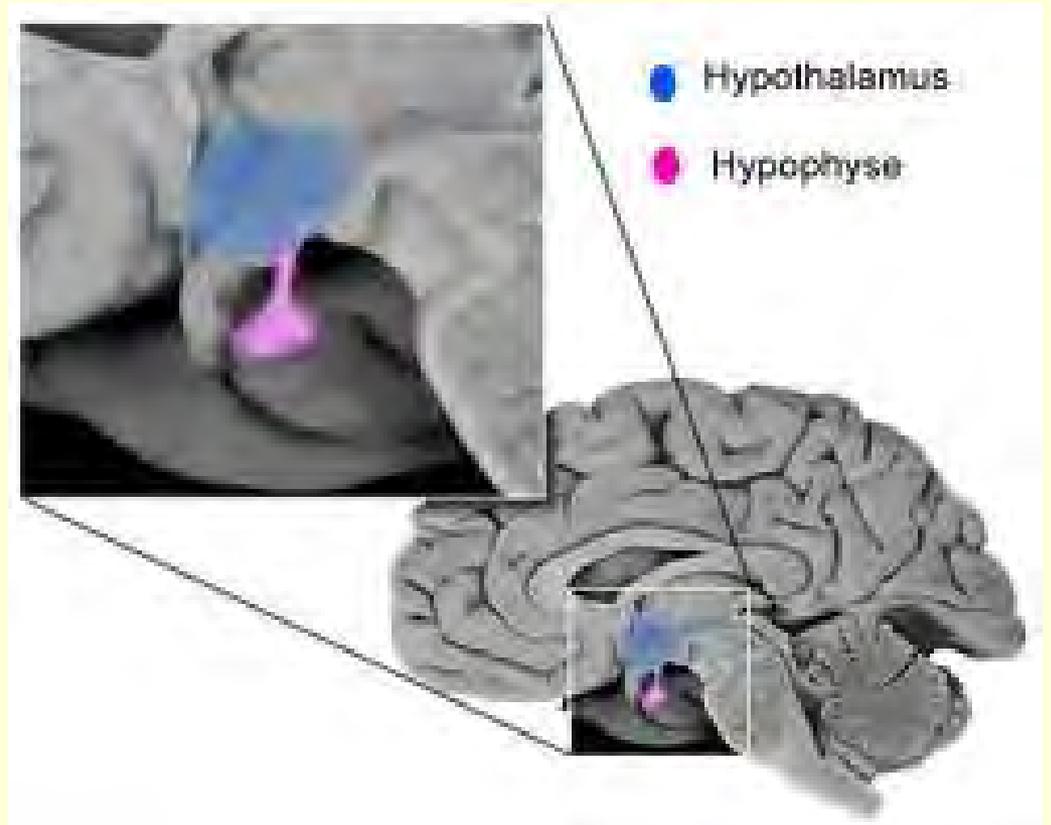
la grande complice de l'hypothalamus,
la « glande maîtresse » de l'organisme,

celle par qui le cerveau va pouvoir influencer l'activité de nombreuses
glandes distribuées dans le corps tout entier,

et j'ai nommé :

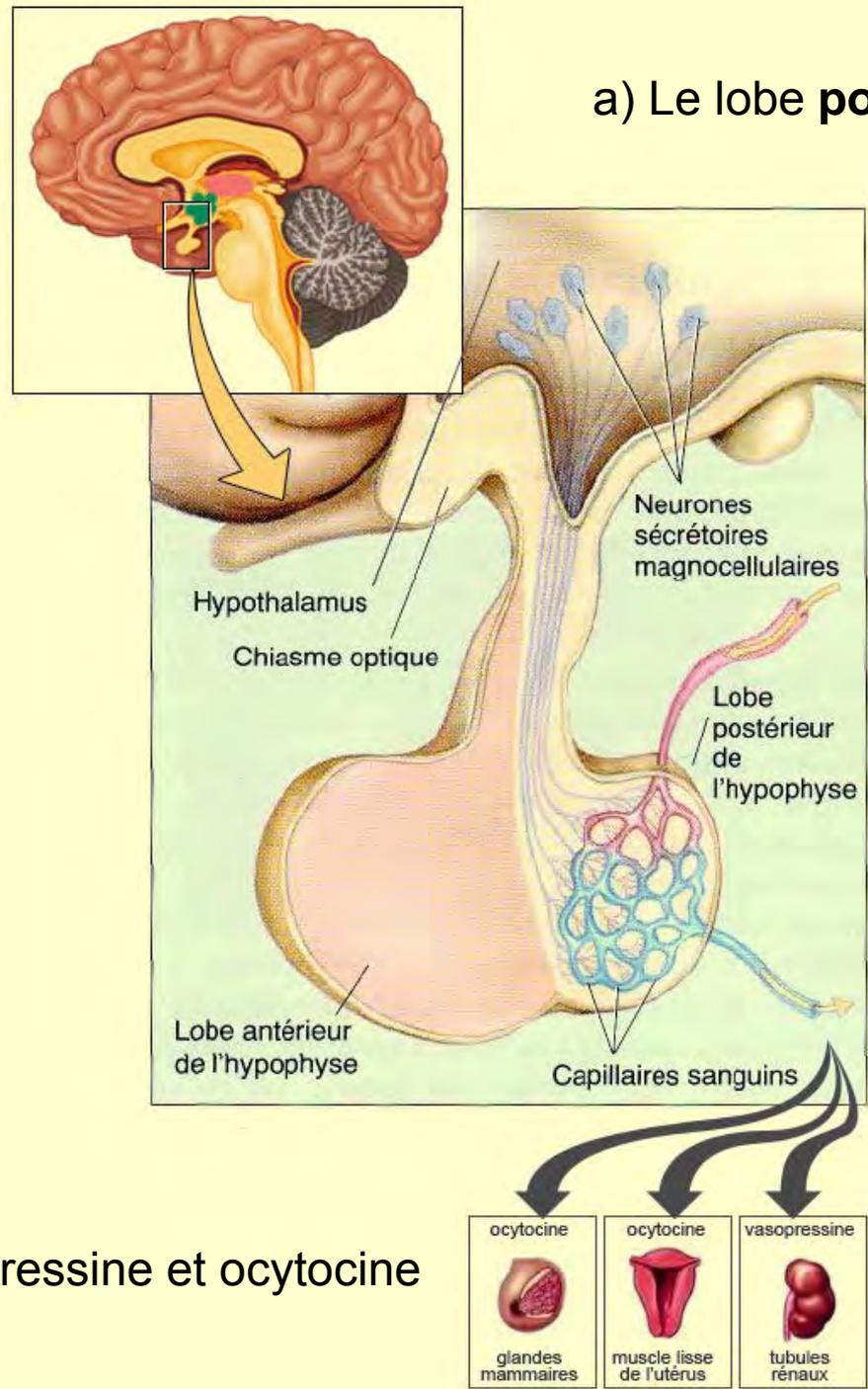


l'hypophyse



L'hypophyse et ses 2 lobes

a) Le lobe postérieur



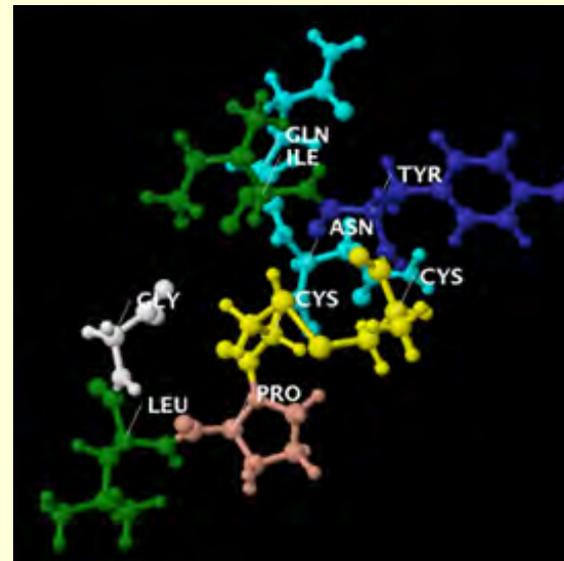
par où diffusent la vasopressine et ocytocine



L'ocytocine,

parfois appelée « l'hormone du lien »,
est décrite au :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_des/d_04_m_des.html



Le BLOGUE du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

**Oxytocine et autres engouements :
rien n'est simple**

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2013/02/11/ocytocine-et-autres-engouements-rien-nest-simple/>

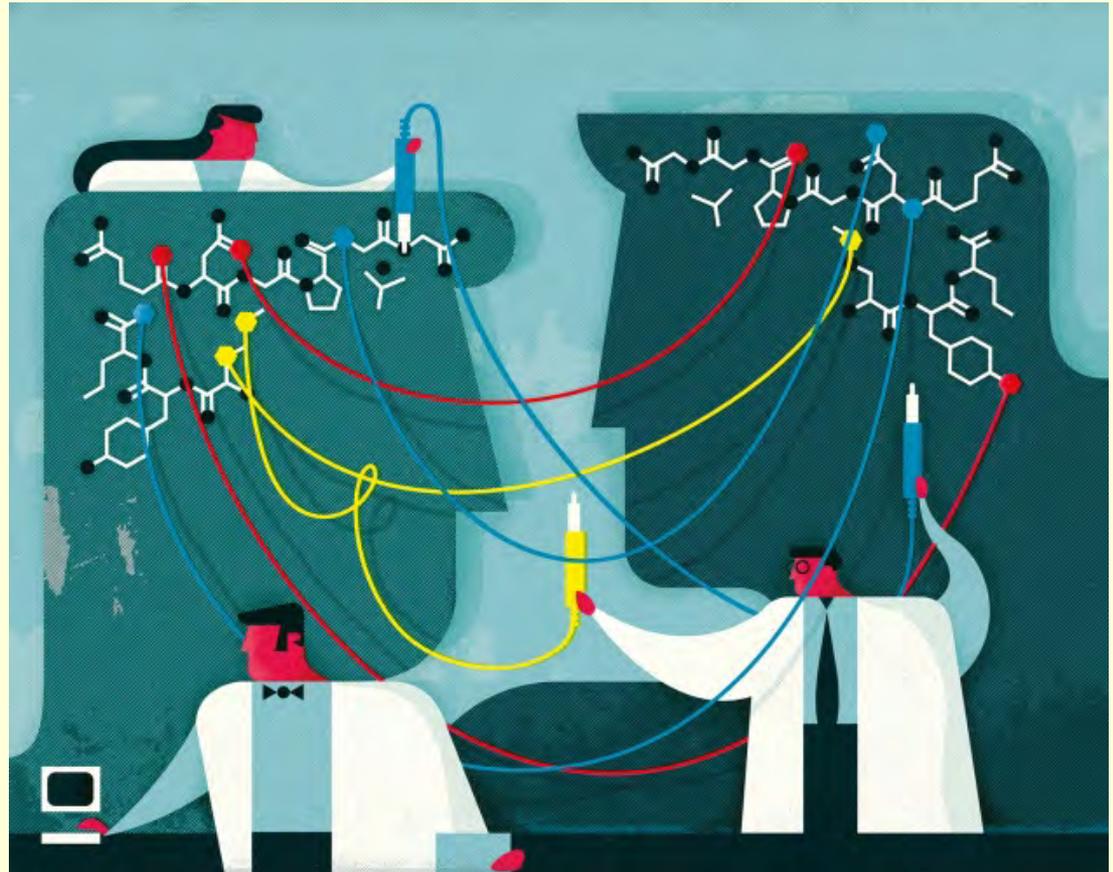
Neuroscience: The hard science of oxytocin

http://www.nature.com/news/neuroscience-the-hard-science-of-oxytocin-1.17813?WT.ec_id=NATURE-20150625

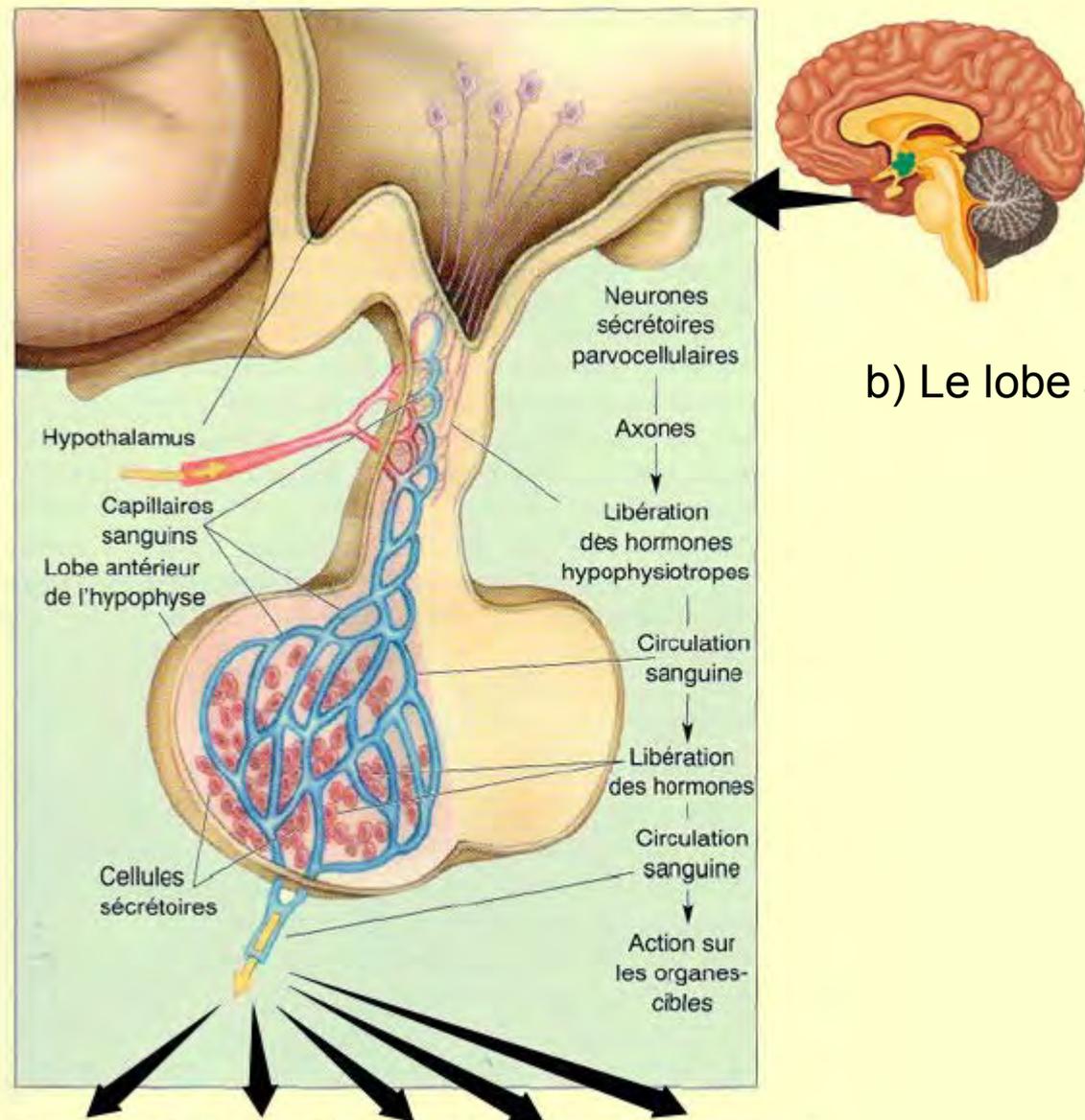
As researchers work out how oxytocin affects the brain, the hormone is shedding its reputation as a simple cuddle chemical.

[Helen Shen](#)

24 June 2015



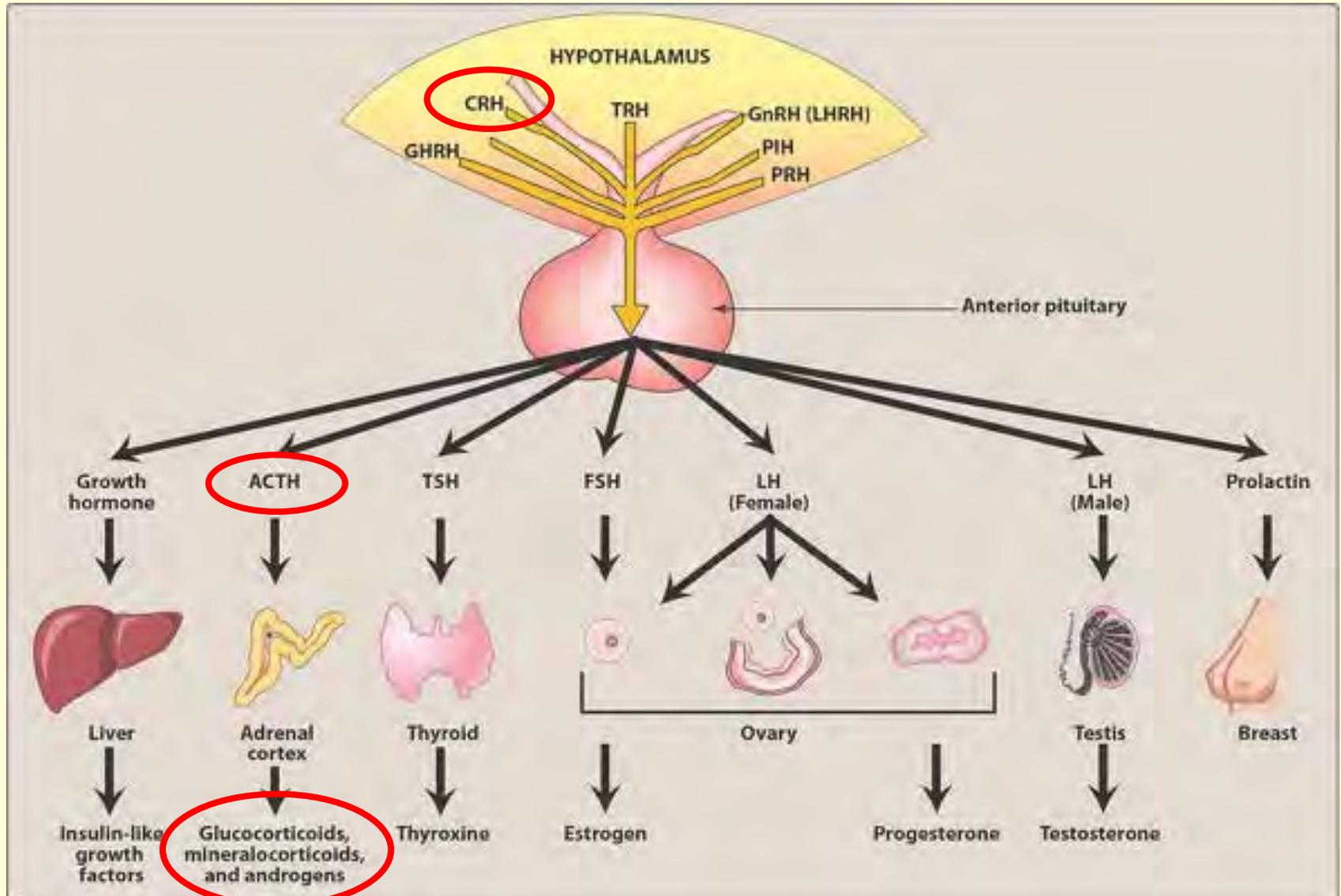
L'hypophyse et ses 2 lobes



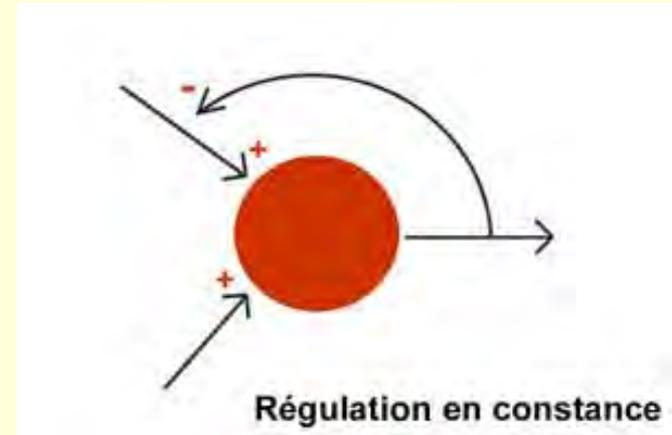
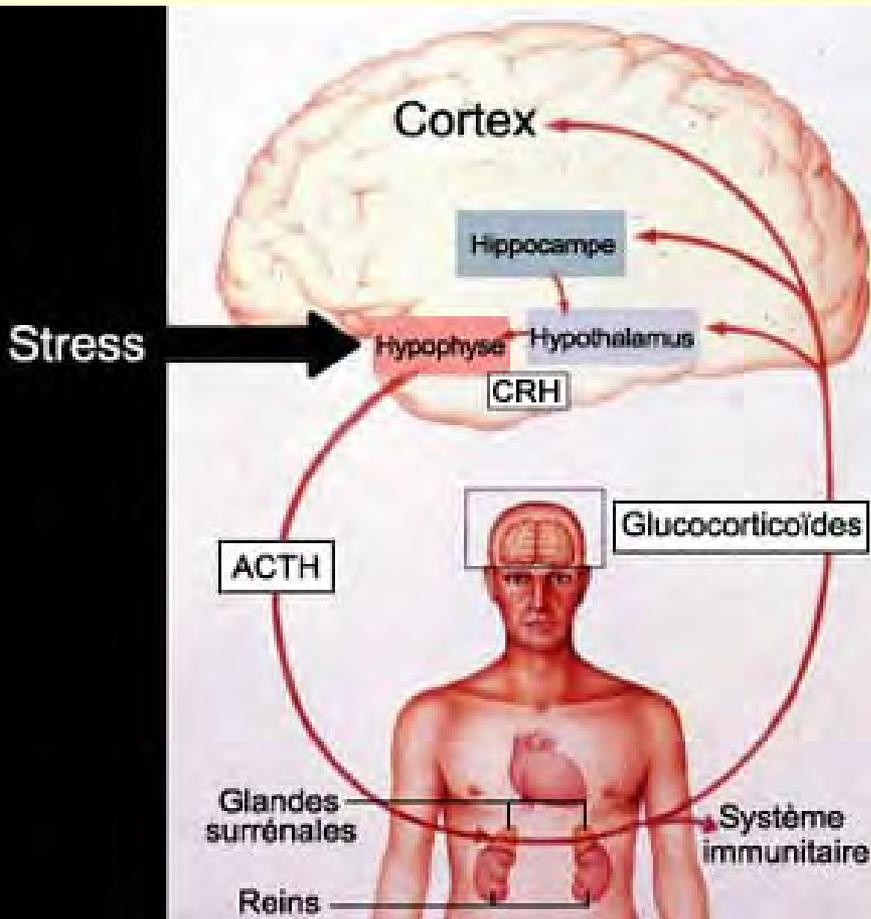
b) Le lobe antérieur

gonadotrophines ovaires testicules	hormone de croissance os tissus	prolactine glandes mammaires	adrénocorticotrophine cortex surrénalien	thyroestimuline thyroïde
--	---	-------------------------------------	---	---------------------------------

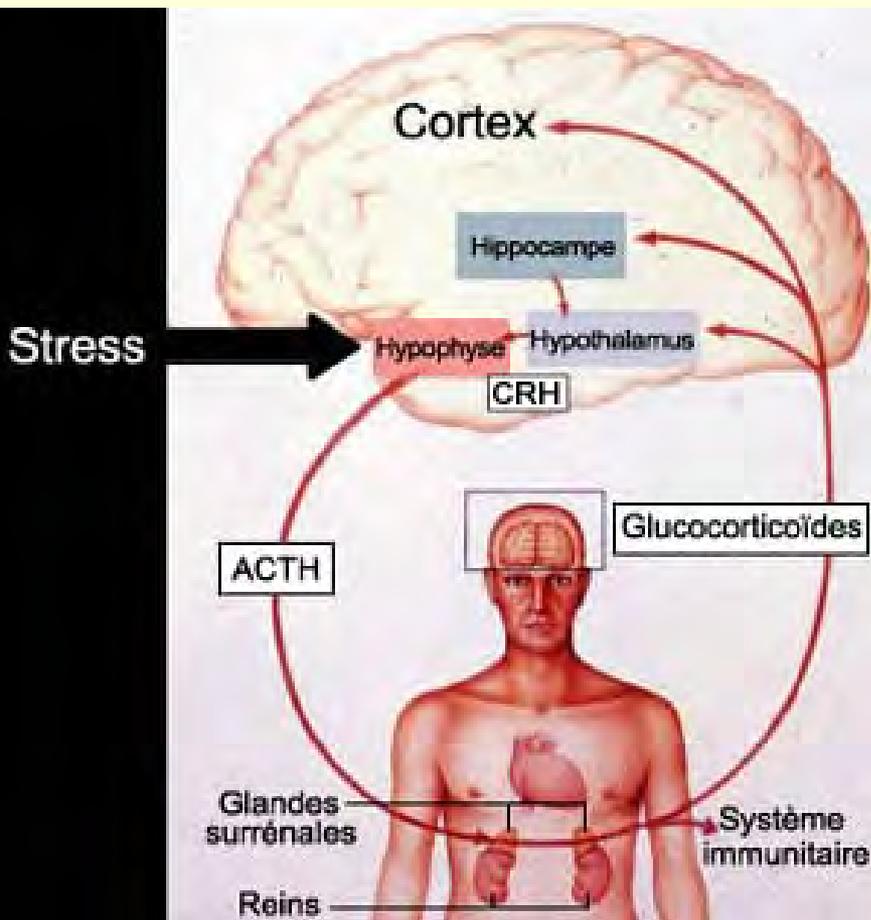
qui sécrète de nombreuses hormones :



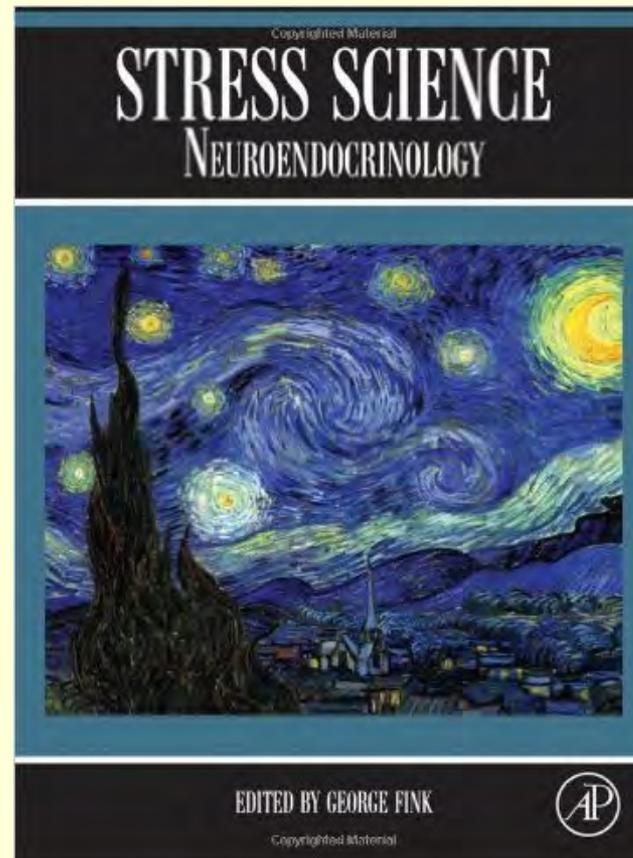
La neuroendocrinologie a aussi montré que **les boucles de rétroaction foisonnaient aussi entre le système hormonal et le cerveau.**



La neuroendocrinologie a aussi montré que **les boucles de rétroaction foisonnaient aussi entre le système hormonal et le cerveau.**

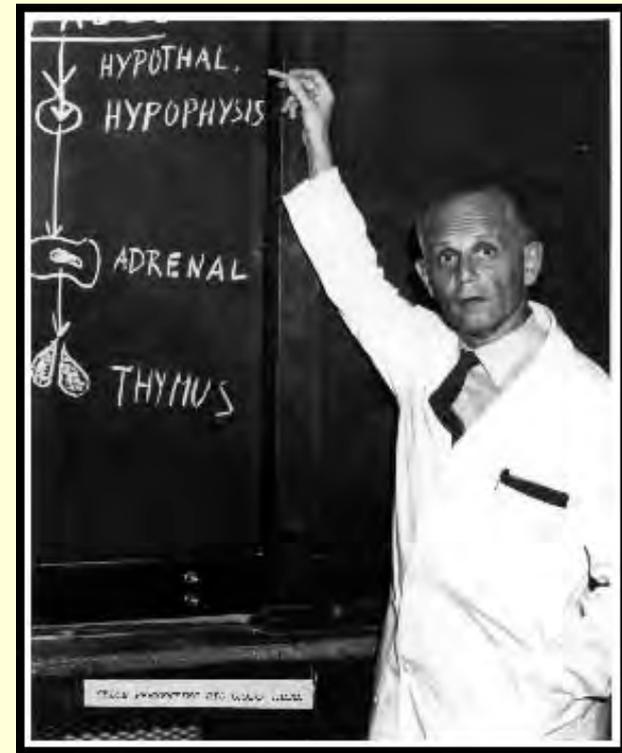


Ce qui allait nous permettre de comprendre **l'effet du stress** sur l'organisme.



On savait grâce aux travaux de **Hans Selye dans les années 1940 et 1950**, que la réaction de l'organisme à l'agression était **non spécifique**.

C'est-à-dire que l'organisme réagissait globalement de la même manière face aux brûlures, au froid, aux exercices musculaires, aux infections et au traumatisme de l'acte chirurgical.



Selye avait également ouvert la porte à une autre forme d'agression, dont l'agent principal se cache dans la vie de tous les jours: **l'agression psychosociale**.

Henri Laborit, qui connaissait bien Selye, va développer cette idée avec son concept **d'inhibition de l'action**.

8- Conclusion

7- Effet placebo

6- Psycho-neuro-immunologie

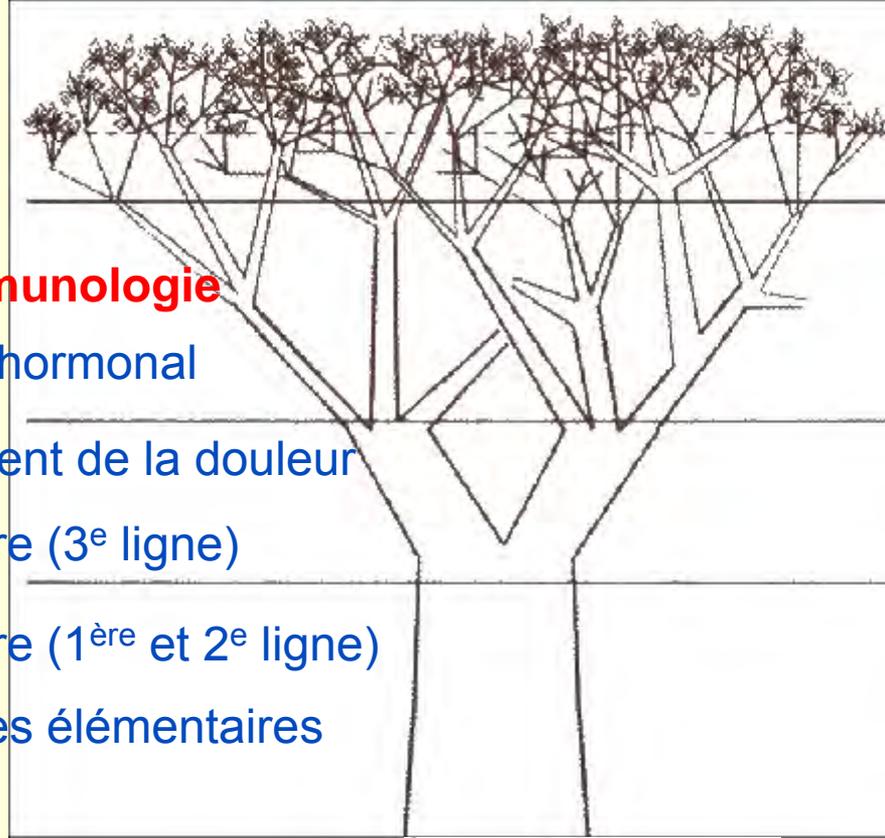
5- Apport du système hormonal

4- Approche et évitement de la douleur

3- Système immunitaire (3^e ligne)

2- Système immunitaire (1^{ère} et 2^e ligne)

1- Réflexes et contrôles élémentaires



feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure

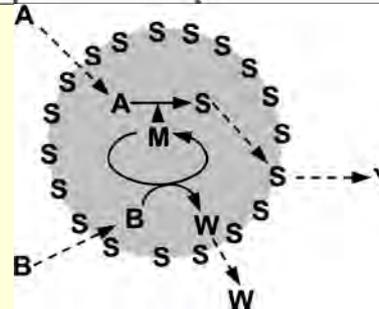
behaviours

immune responses

basic reflexes

metabolic regulation

Plan de la séance

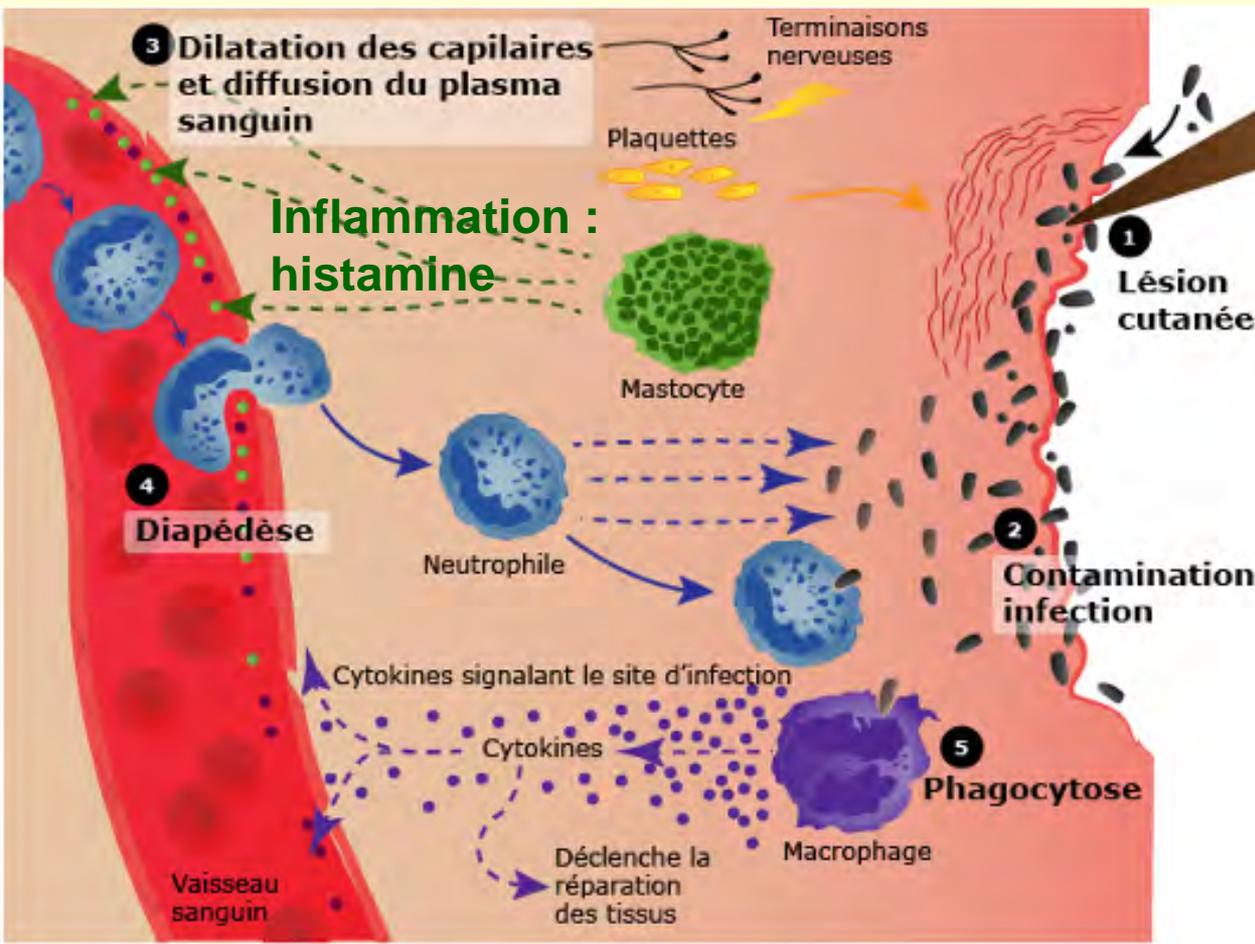




Douleur qui est souvent relié au bris de la première ligne de défense du système immunitaire...



Douleur qui est souvent relié au bris de la première ligne de défense du système immunitaire...

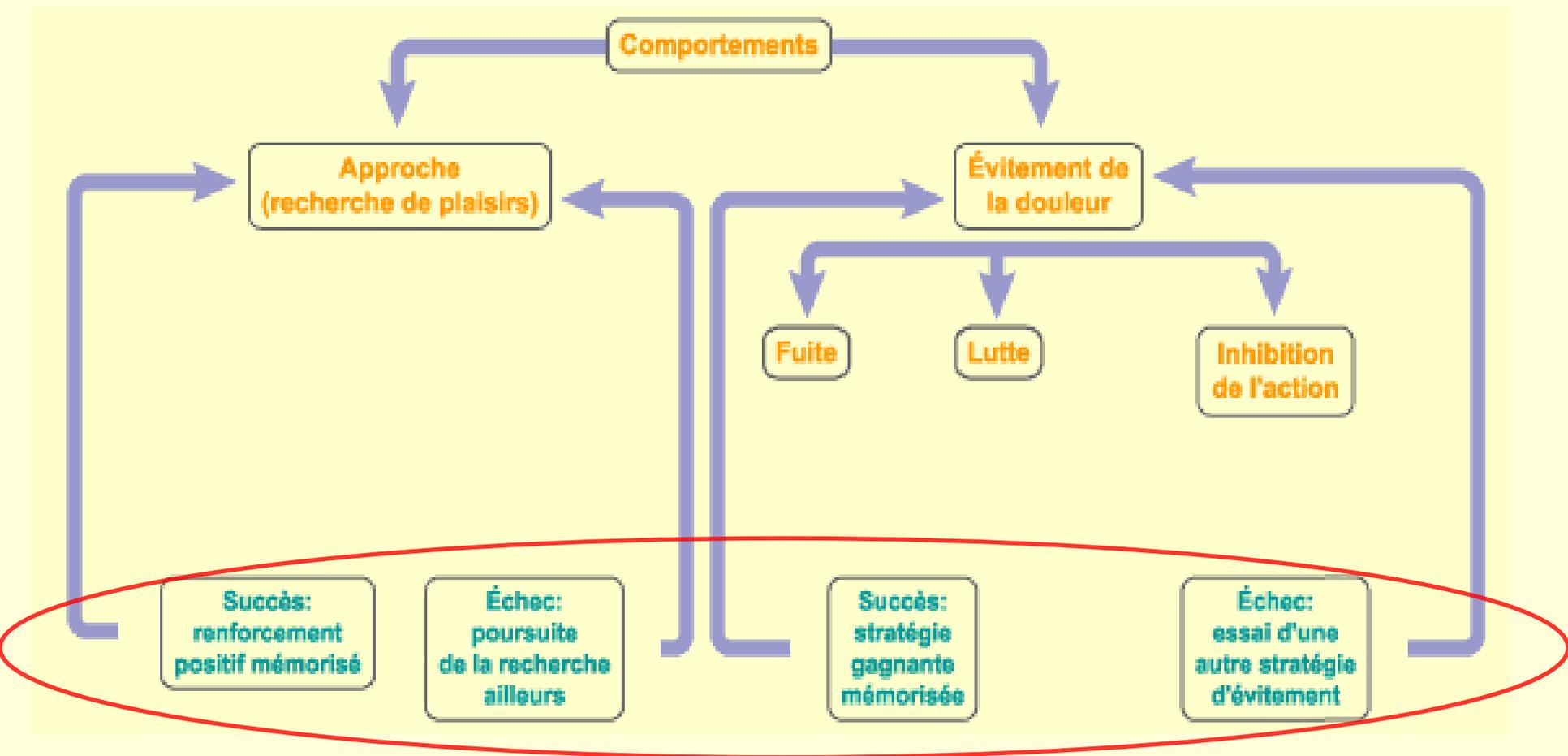


Réaction inflammatoire :

La **chaleur** et la **rougeur** dues à la vasodilatation des capillaires suite à la libération de cytokines par les macrophages et neutrophiles.

La **douleur** est due à la pression des fibres nerveuses.

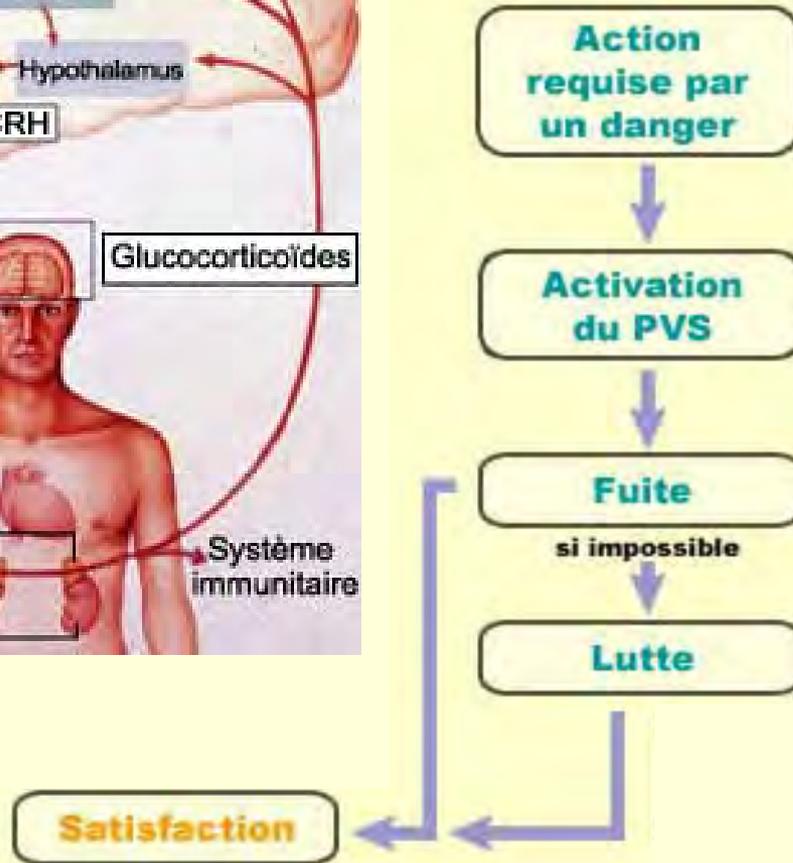
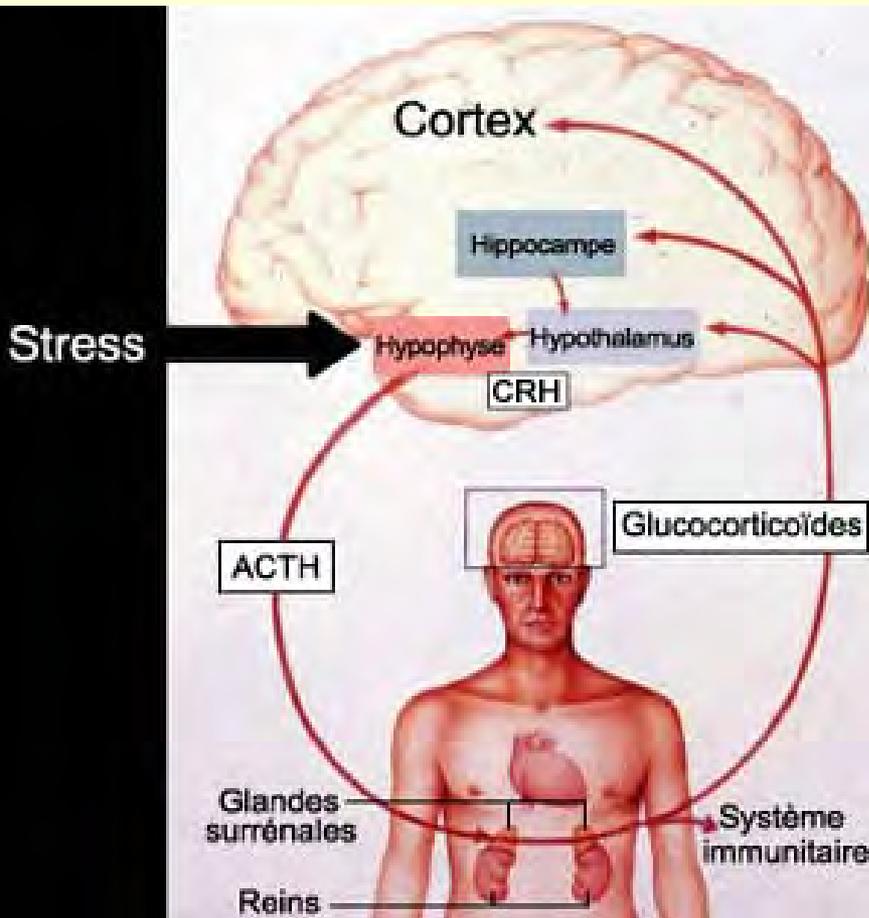
L'**œdème** dû à l'exsudation du plasma.



Apprentissage et mémoire

Dans plusieurs de ses ouvrages, dont « **L'inhibition de l'action** » (1979) <http://www.elogedelasuite.net/?p=580>

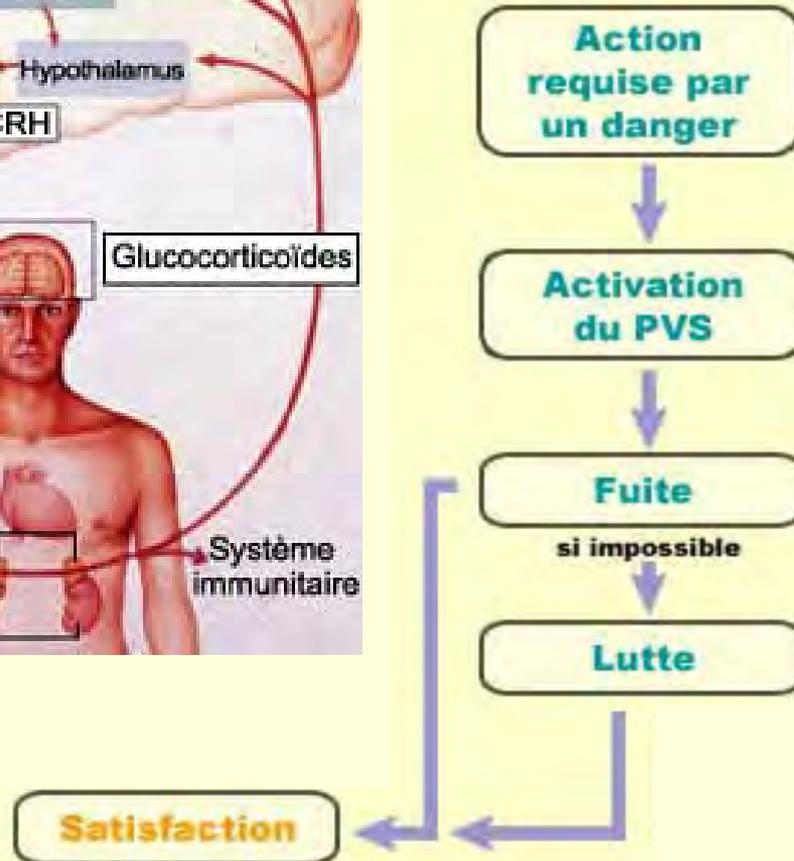
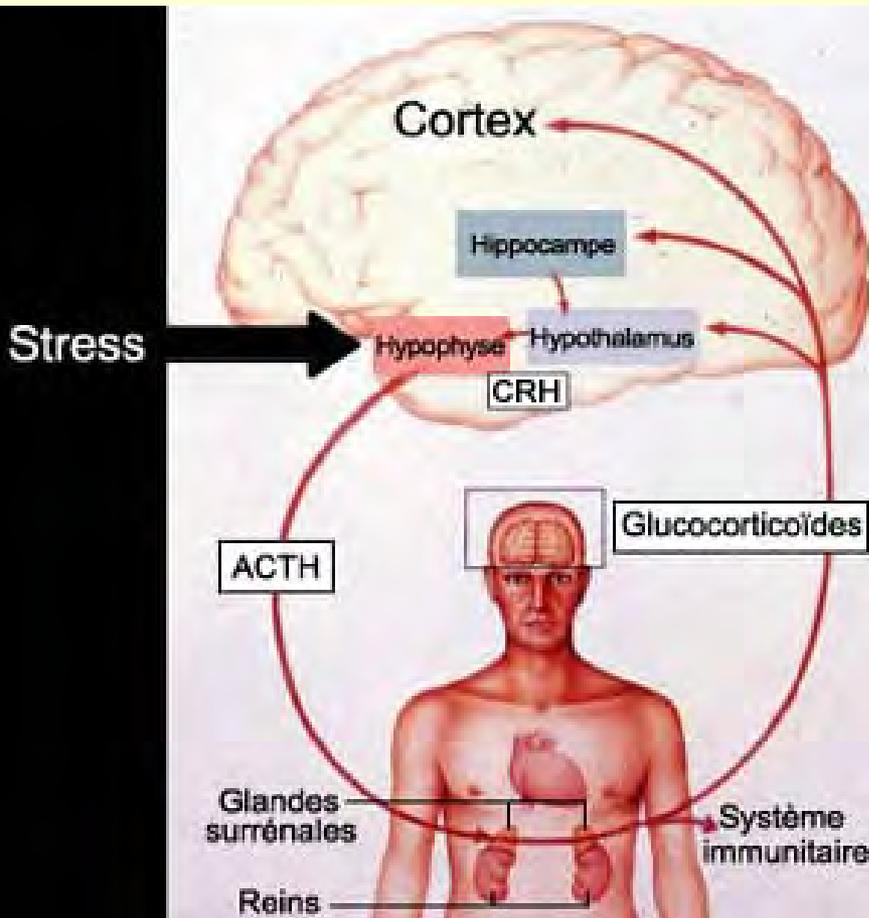
Laborit explique que la perception par le cerveau d'un danger menaçant la survie de l'organisme met en branle dans tout le corps plusieurs mécanismes favorisant la **fuite ou la lutte**.

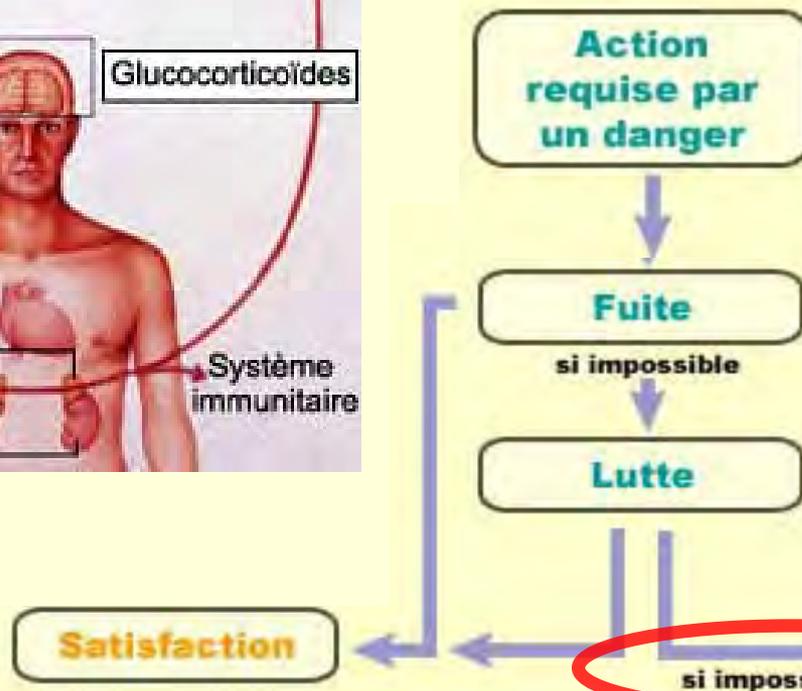
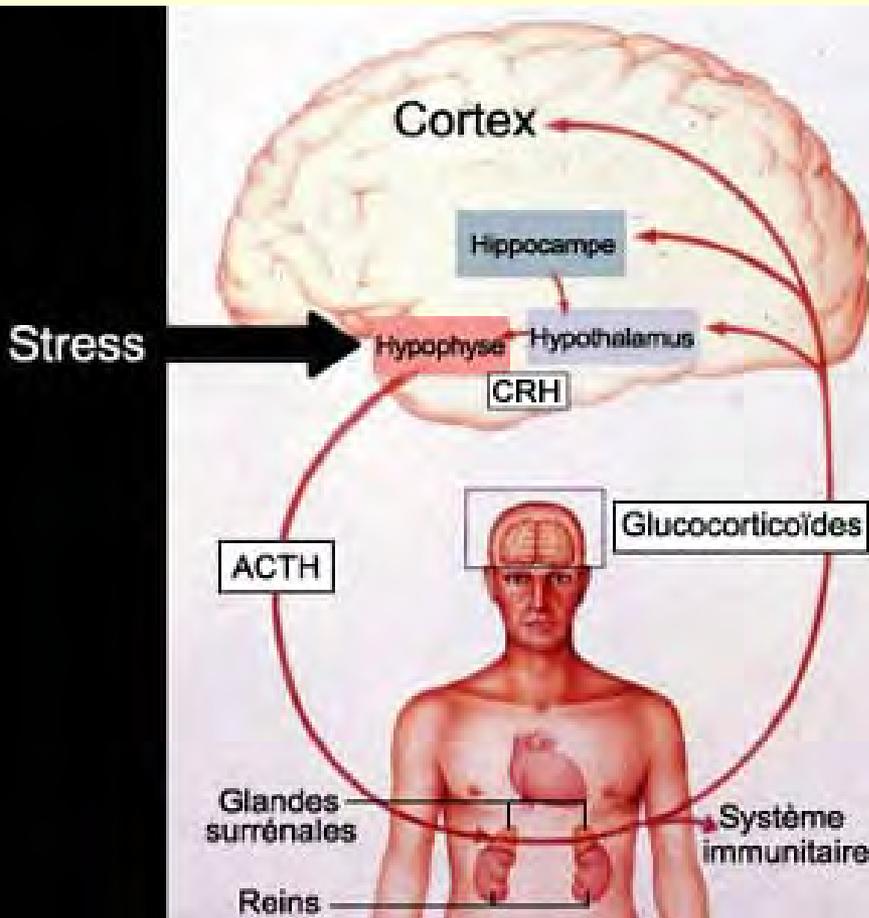


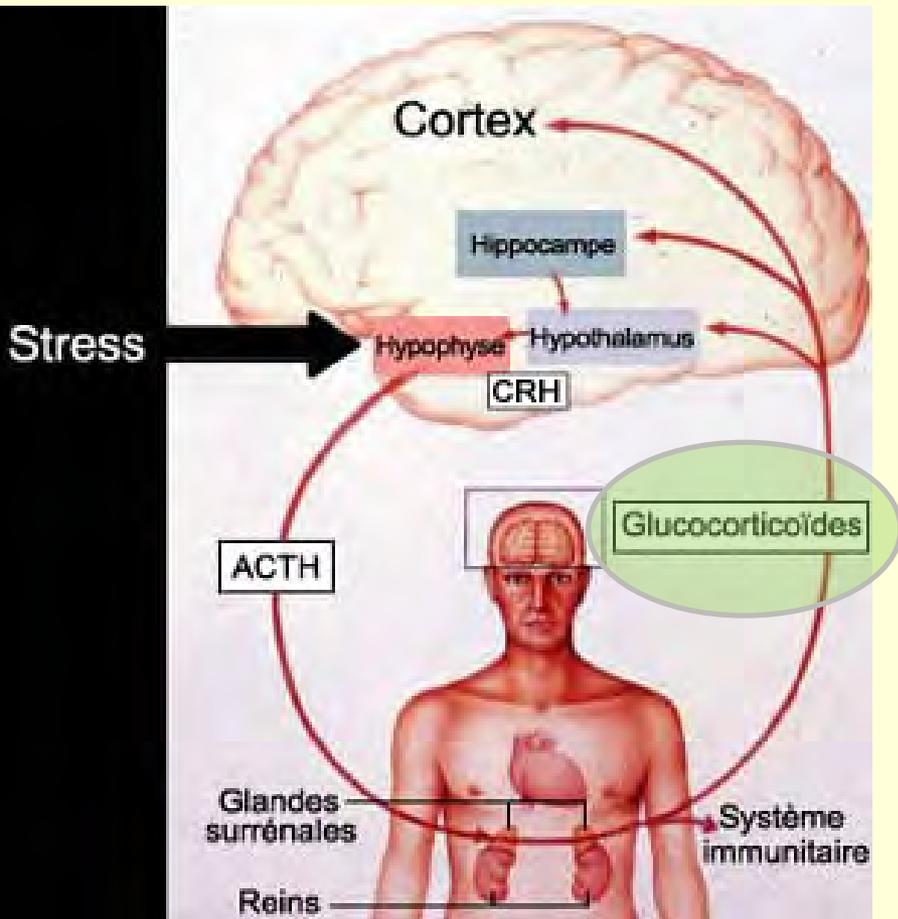
A. Responses to sympathetic activation

Dans plusieurs de ses ouvrages, dont « **L'inhibition de l'action** » (1979) <http://www.elogedelasuite.net/?p=580>

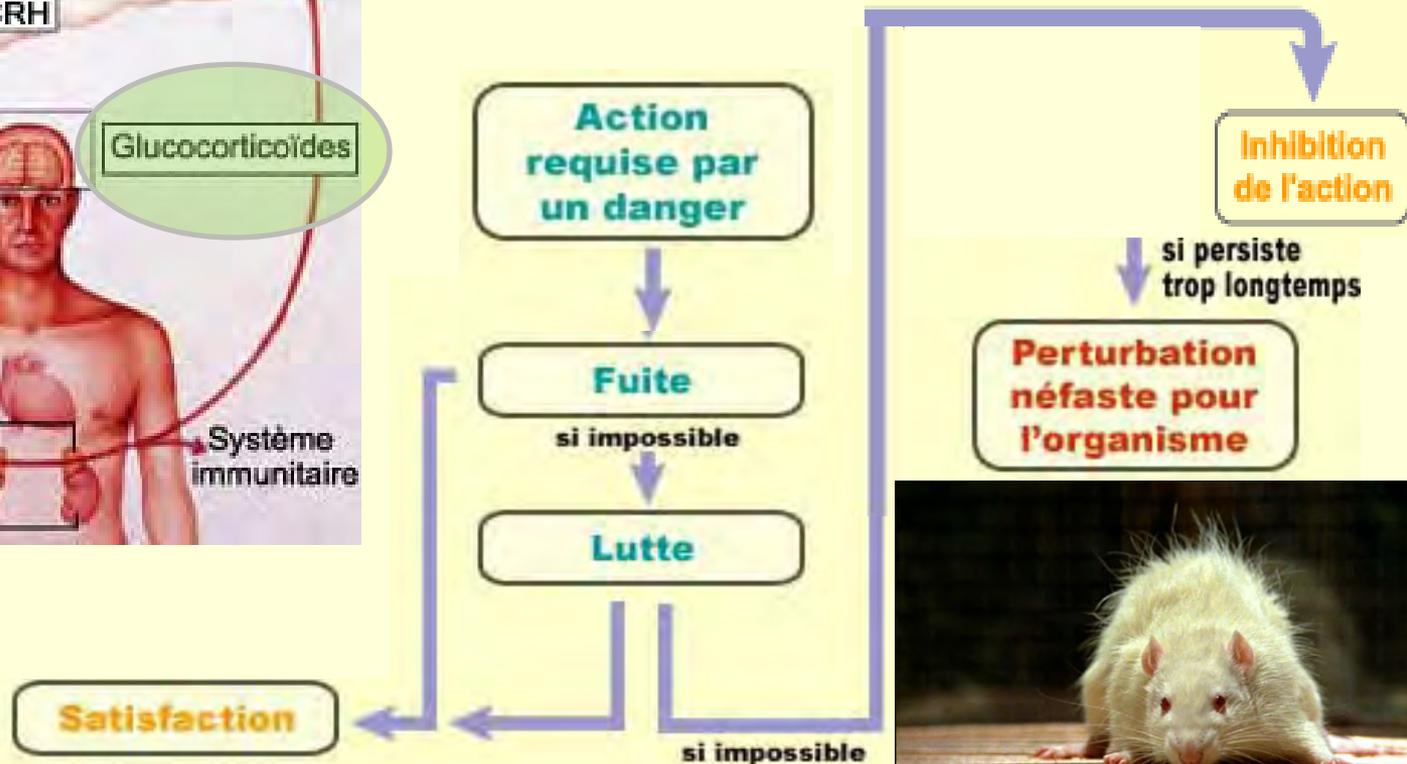
Laborit explique que la perception par le cerveau d'un danger menaçant la survie de l'organisme met en branle dans tout le corps plusieurs mécanismes favorisant la **fuite ou la lutte**.







Certaines hormones, comme les glucocorticoïdes, qui demeurent alors à un taux élevé dans le sang durant une longue période, vont **affaiblir le système immunitaire** et même affecter le cerveau.

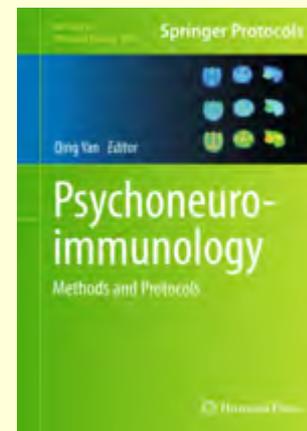
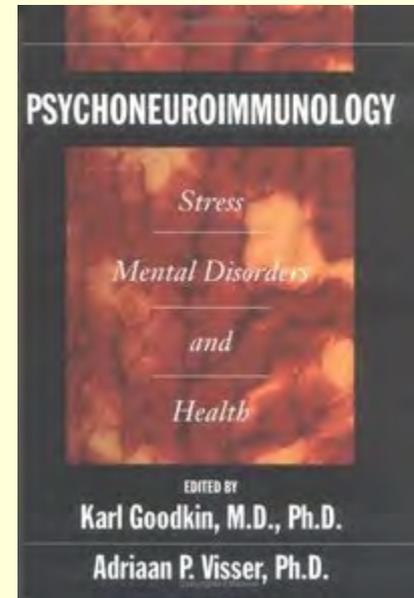


La **psycho-neuro-immunologie**, s'est développée à partir des travaux de Robert Ader à partir du milieu des années 1970.

Celui-ci a réussi à conditionner des rats en associant la prise d'un liquide sucré à une substance immunosuppressive, de sorte que **l'eau sucrée seule parvenait ensuite à diminuer les défenses immunitaires de l'animal.**

C'était la première évidence scientifique que **le système nerveux peut influencer le système immunitaire.**

« In both humans and rodents, subsequent exposure to the taste cues alone suppresses peripheral immune responses, particularly T lymphocyte proliferation and the release of interleukin-2 and interferon- γ from peripheral lymphocytes. » - Wager & Atlas



The image is a promotional banner for a conference. It features a stylized human silhouette on the left with arrows pointing to various parts of the body, and a photograph of a resort on the right. The text reads: 'Frontiers in Psychoneuroimmunology: Emotions, the Immune System and Performance'. Below this, it specifies the dates 'September 17-19, 2009' and lists the 'Pre-Conference, September 17, 2009' and 'Main Conference, September 18-19, 2009'. It also mentions the location 'Saddlebrook Resort Tampa, FL' and the organizing institutions 'Provided by the University of South Florida College of Nursing Center for Psychoneuroimmunology' and 'USF HEALTH'.

Autre pionnier, Henri Laborit,
à propos duquel Joël de Rosnay
écrit, dans un hommage
posthume en **1995** :

« [Laborit] ouvre la voie de la
neuro-psycho-immunologie
[...] L'inhibition de l'action peut
être le facteur déclenchant de
désordres neuro-psycho-
immunologiques.



[...] Les trois réseaux qui assurent l'homéostasie du corps (système nerveux, immunitaire et hormonal) convergent et s'interpénètrent.

Des molécules ubiquitaires comme l'insuline, la vasopressine, l'oxytocine, ou les cytokines interviennent à **plusieurs niveaux de ces réseaux**, confirmant l'approche proposée par Laborit dans les années 60. »



Quand notre posture influence notre cerveau

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/04/28/quand-notre-posture-influence-notre-cerveau/>

Que ce soit chez les chats, les loups ou les grands singes, lorsqu'un animal affirme sa dominance sur un congénère, il le fait en adoptant **une posture qui le fait paraître plus gros.**

Et les grands primates humains que nous sommes ne font pas autre chose.

Ainsi, mettre nos mains sur nos hanches ou lever les bras au ciel après une victoire sont des postures universelles de **dominance**. À l'opposé, une position du corps recroquevillée est un signe aussi certain de **soumission** chez tous les humains.

Amy Cuddy et son équipe ont donc simplement demandé à des sujets de mimer ces postures pendant deux minutes et ont ensuite regardé si certains niveaux d'hormones avaient changé. Lesquelles ? Celle que l'on sait le plus associées à la dominance dans le monde animal, soit la **testostérone**, alors élevée, et le **cortisol**, alors bas.

Or les dosages avant / après la prise de posture dominante par les sujets reflétait exactement cela : hausse du taux de testostérone et baisse de celui de cortisol ! Même chose au niveau comportemental : **la prise de risque**, bien connue pour sa corrélation positive avec le niveau de confiance, augmentait également.

Quant aux sujets qui avaient adopté une posture de **soumission** avant les tests, ils ont, pour leur part, montré exactement les fluctuations **inverses**.

For Monkeys, Lower Status Affects Immune System

By ERICA GOODE, NOV. 25, 2016

<http://www.nytimes.com/2016/11/25/science/social-status-immune-system-health.html?ribbon-ad-id=3&rref=science&module=Ribbon&version=context®ion=Header&action=click&contentCollection=Science&pgtype=article>

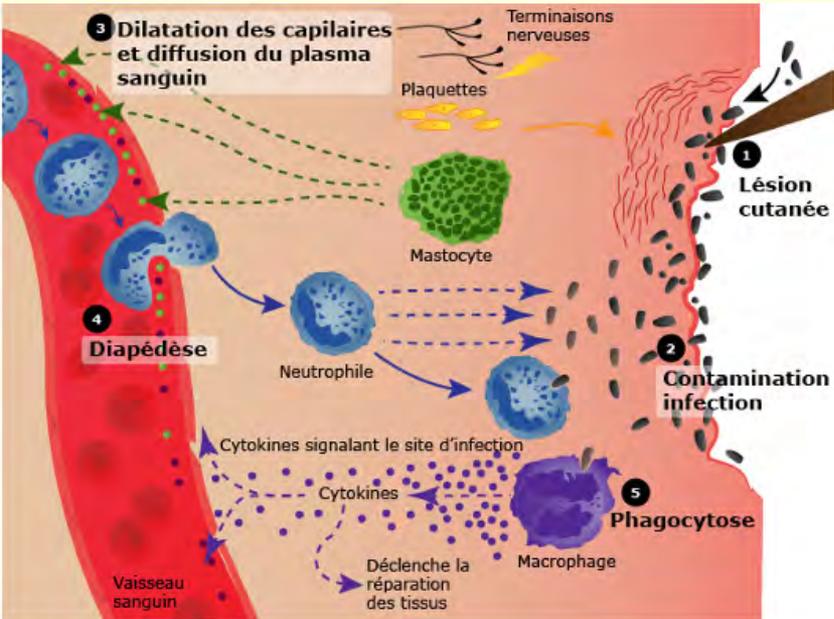
Une étude qui vient d'être publiée dans Science montre que la position relative d'un singe rhésus dans la hiérarchie de dominance de son groupe influence le fonctionnement de son système immunitaire :

plus le rang d'un singe est bas dans la hiérarchie,
moins il produit de cellules immunitaires d'un certain type.

Ce changement est produit par l'activation ou non de gènes :

quand un animal **change de position dans la hiérarchie** (suite à une manipulation des groupes par les expérimentateurs),
le taux d'expression de ces gènes change aussi .

Par exemple, un animal bas dans la hiérarchie active plus de gènes reliés à **l'inflammation**.



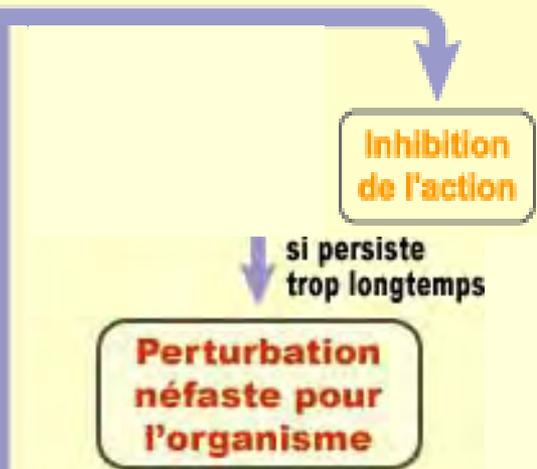
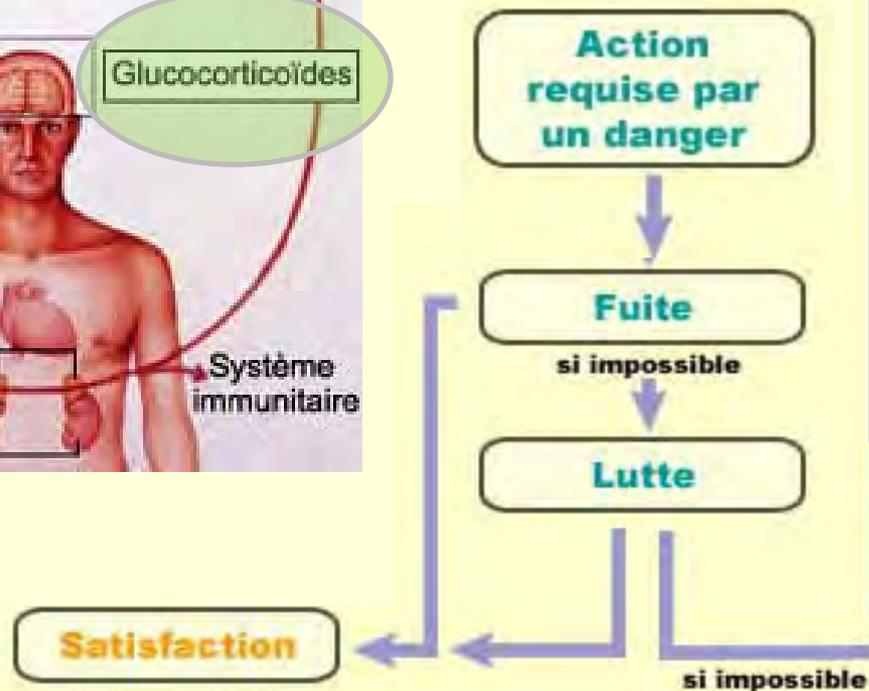
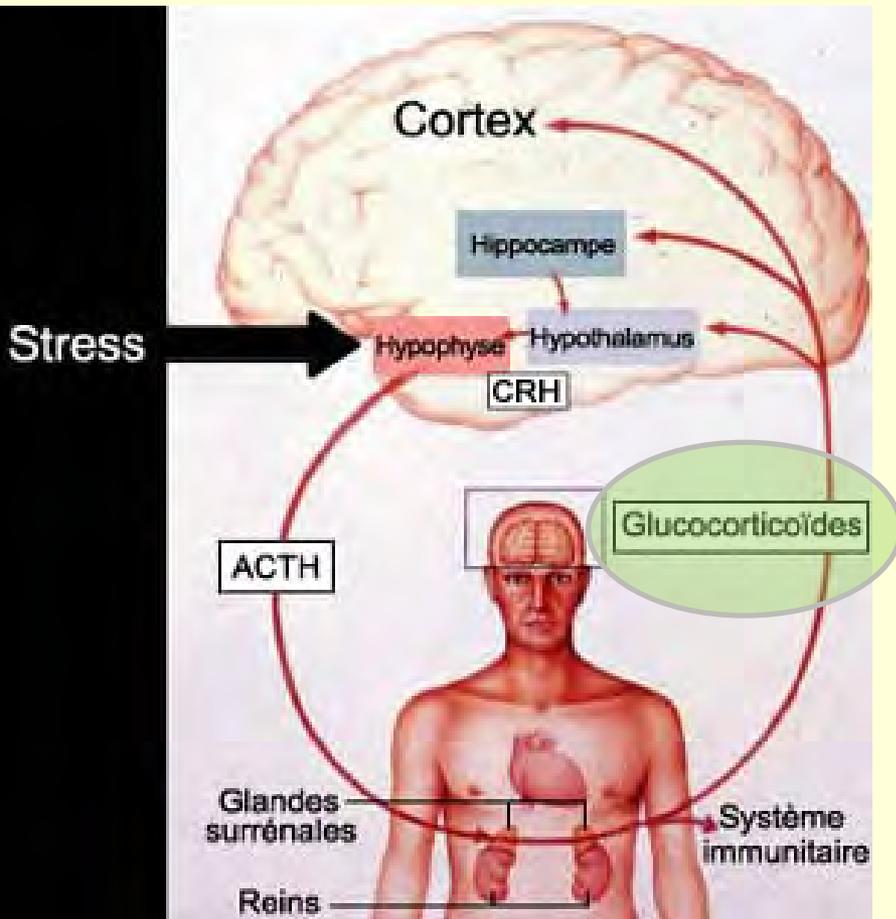
L'inflammation est normale et utile pour combattre les infections, comme on l'a vu.

Mais quand ces mécanismes inflammatoires sont activés en l'absence de microbe, probablement juste par le stress infligé par les individus dominants, alors ils deviennent **néfastes pour la santé**.

Détail intéressant, les individus subordonnés qui se faisaient **le plus toletter** ("grooming") étaient ceux qui avaient les processus inflammatoires les **moins élevés**.

"I think there's a really positive social message," Dr. Snyder-Mackler said. "If we're able to improve an individual's environment and social standing, that should be rapidly reflected in their **physiology and immune cell function**."

Ce qui nous ramène à **l'inhibition de l'action**,
car c'est exactement ce que les individus subordonnés subissent.



Un exemple plus récent :

Le BLOGUE du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Liens intimes entre système nerveux et immunitaire

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2013/09/09/2929/>

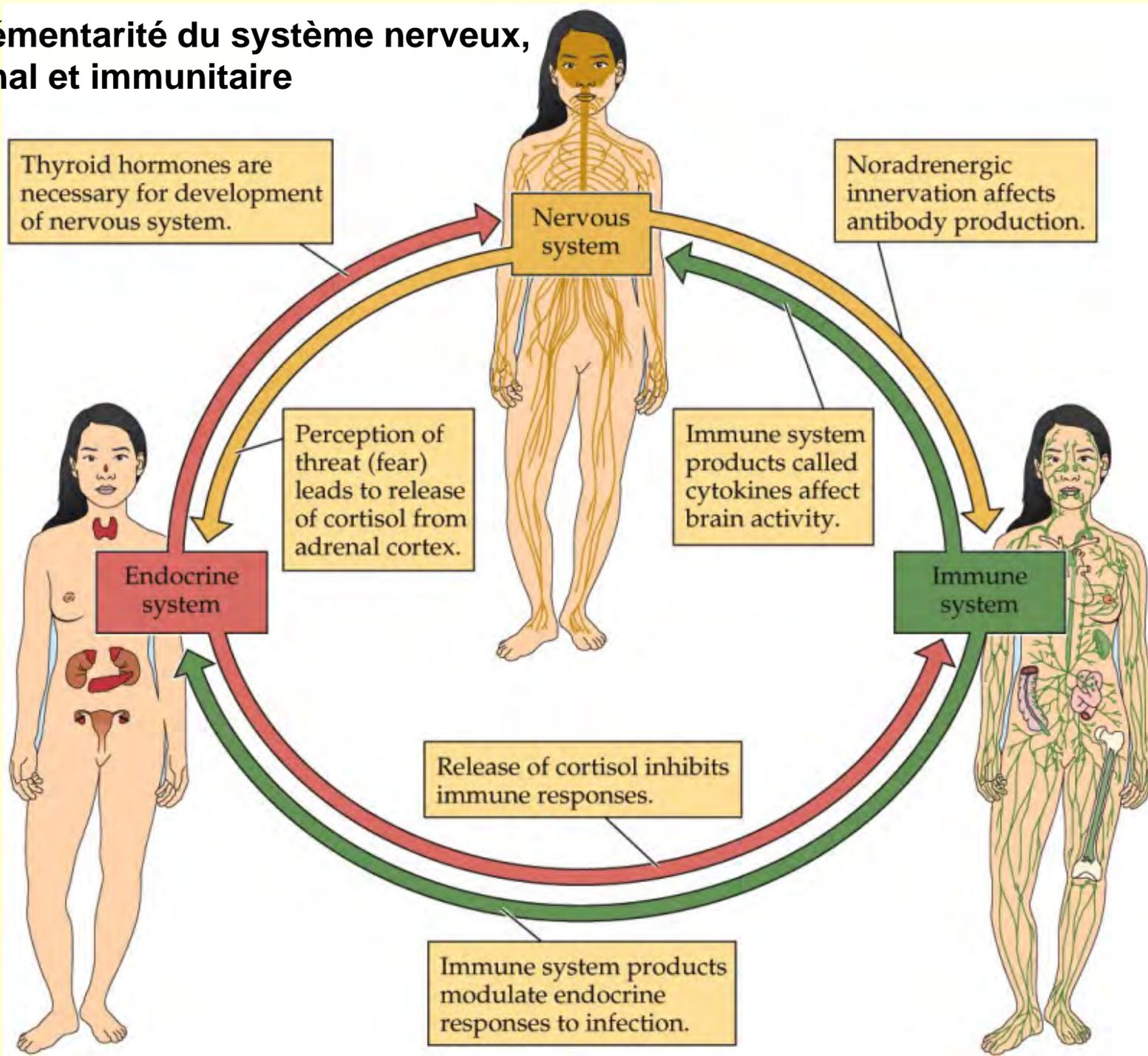
Une étude publiée en octobre **2009**, montrait comment une **situation sociale perçue comme menaçante** par notre cerveau pouvait mettre en branle des processus inflammatoires passablement néfastes pour l'organisme.

Faire un discours ou un test de mathématiques devant un public qui vous évalue peut ainsi stimuler la production de certaines **cytokines**, **des molécules pro-inflammatoires**.

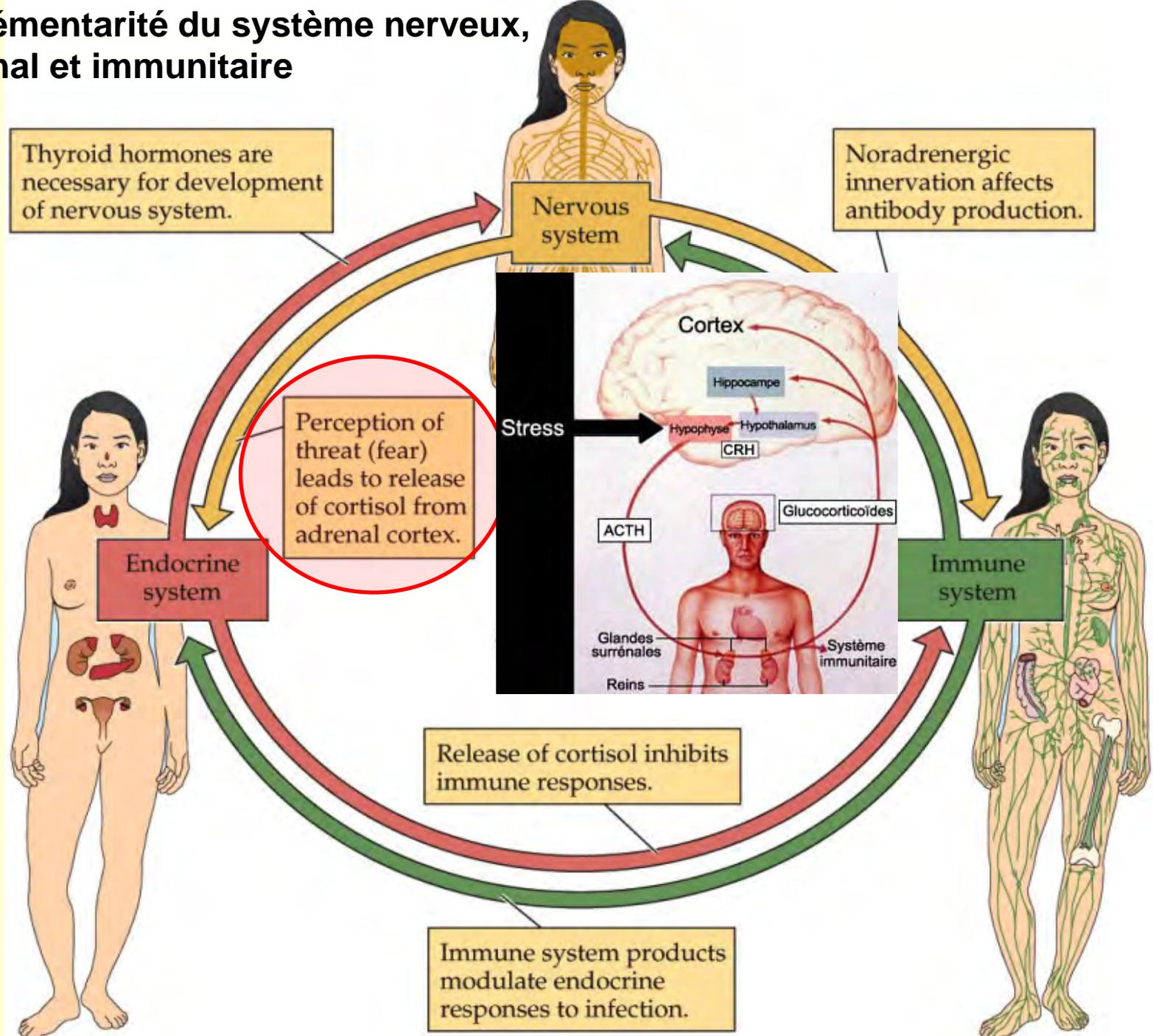
Or **plus un individu avait du mal à gérer le stress** dû à l'évaluation par le public, **plus sa production de cytokines augmentait**.

**Maintenant,
on va essayer de
mettre tout ça
ensemble !**

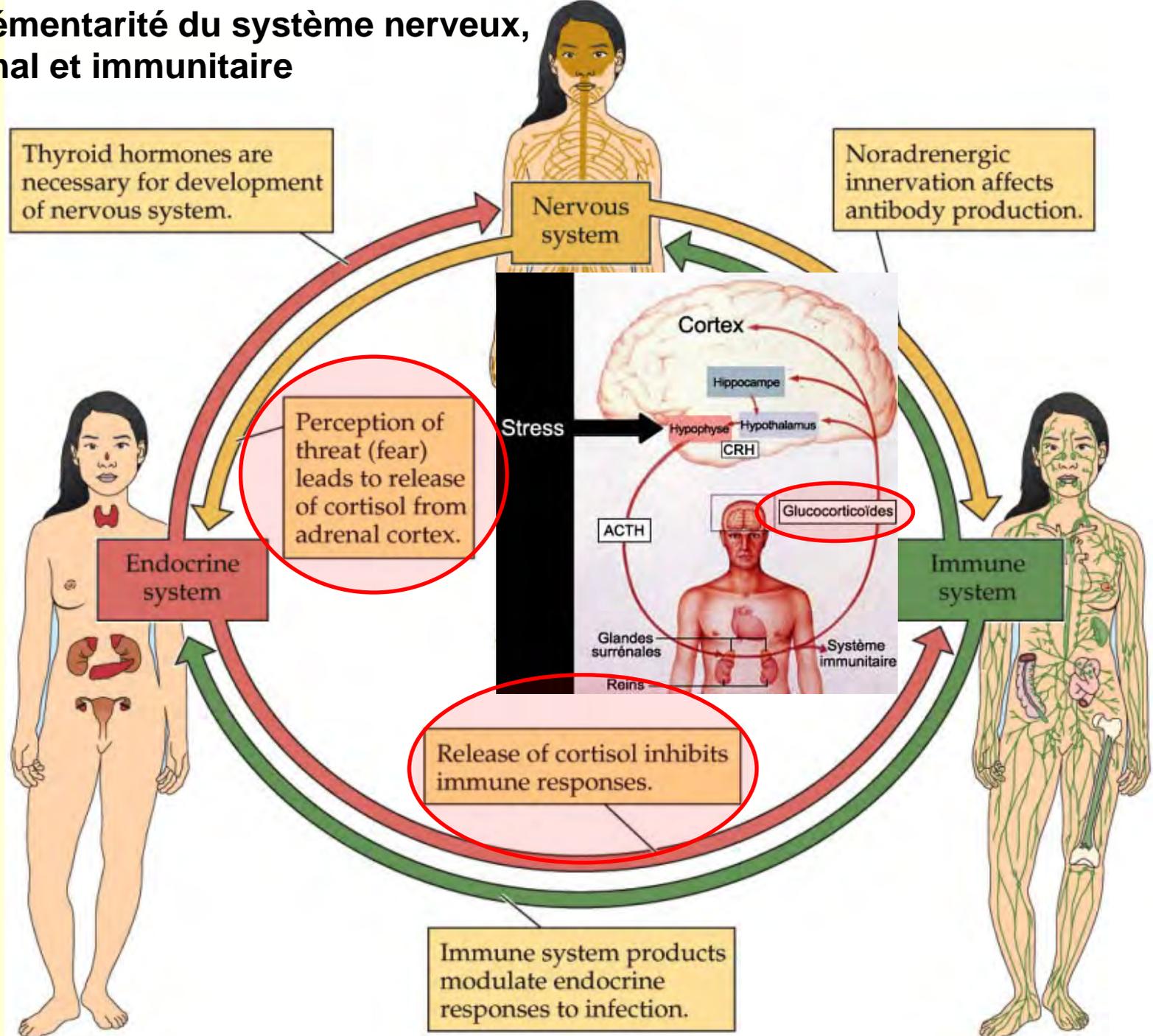
Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire



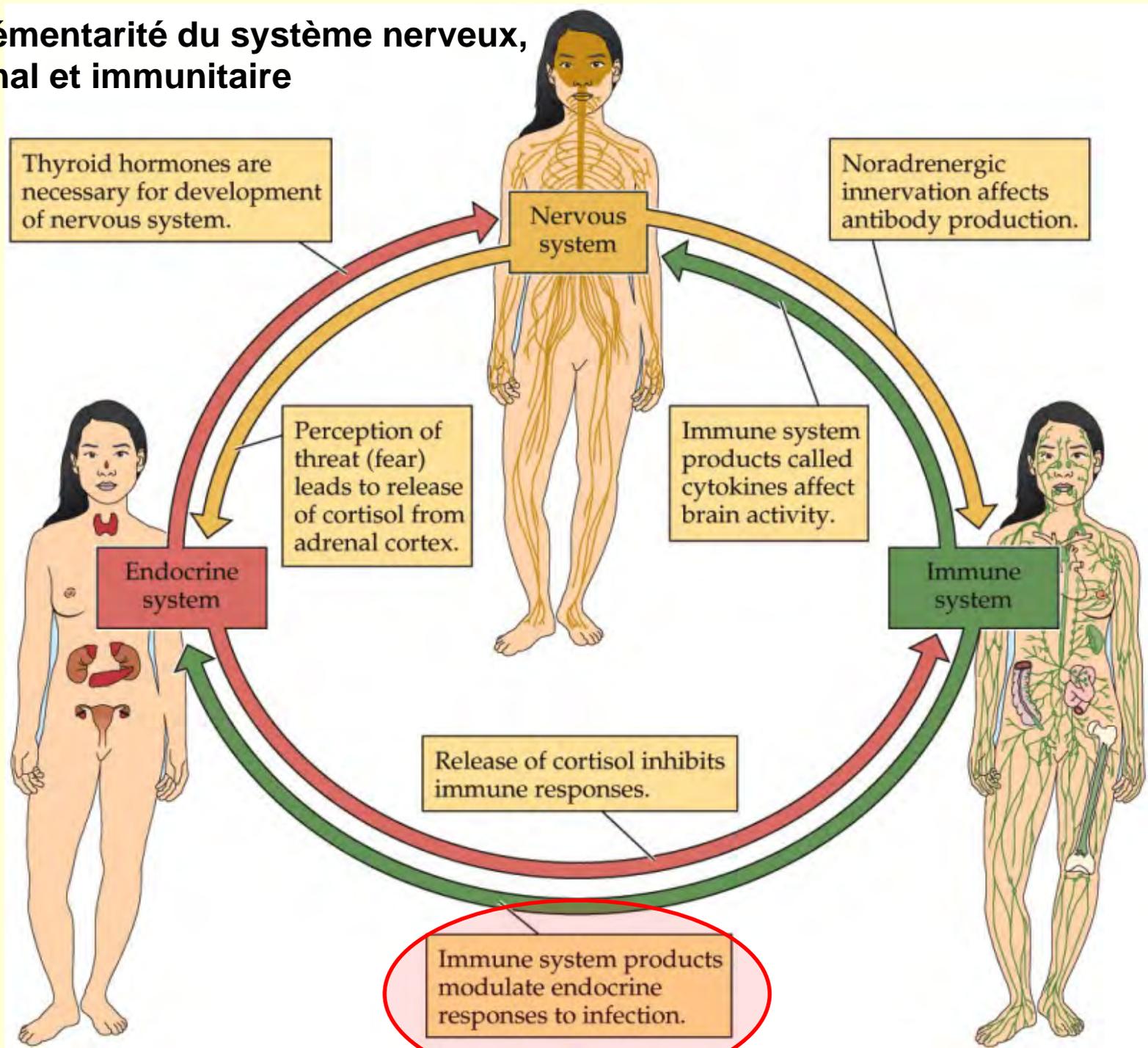
Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire



Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire

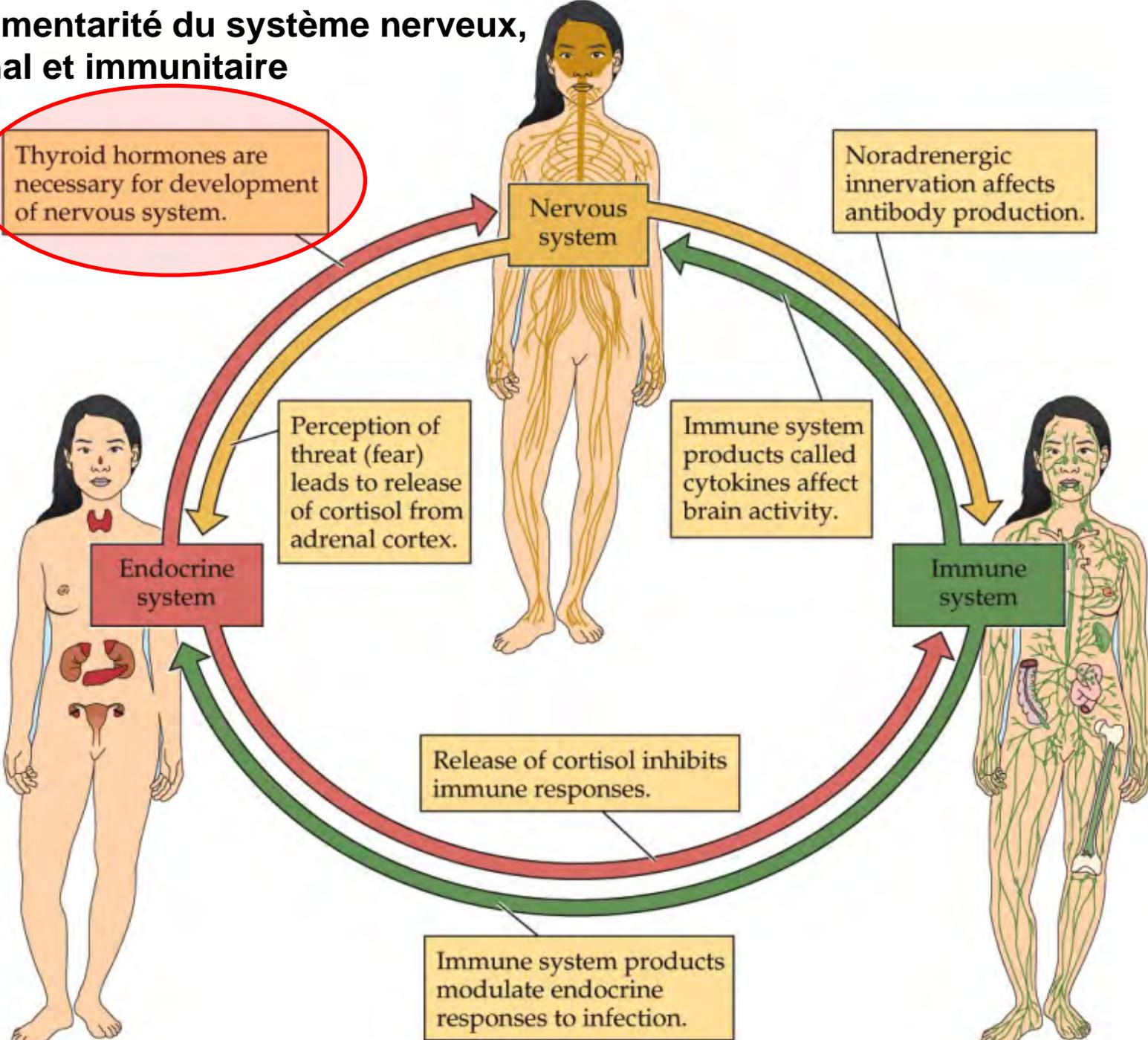


Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire



Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire

Thyroid hormones are necessary for development of nervous system.



Perception of threat (fear) leads to release of cortisol from adrenal cortex.

Endocrine system

Nervous system

Noradrenergic innervation affects antibody production.

Immune system products called cytokines affect brain activity.

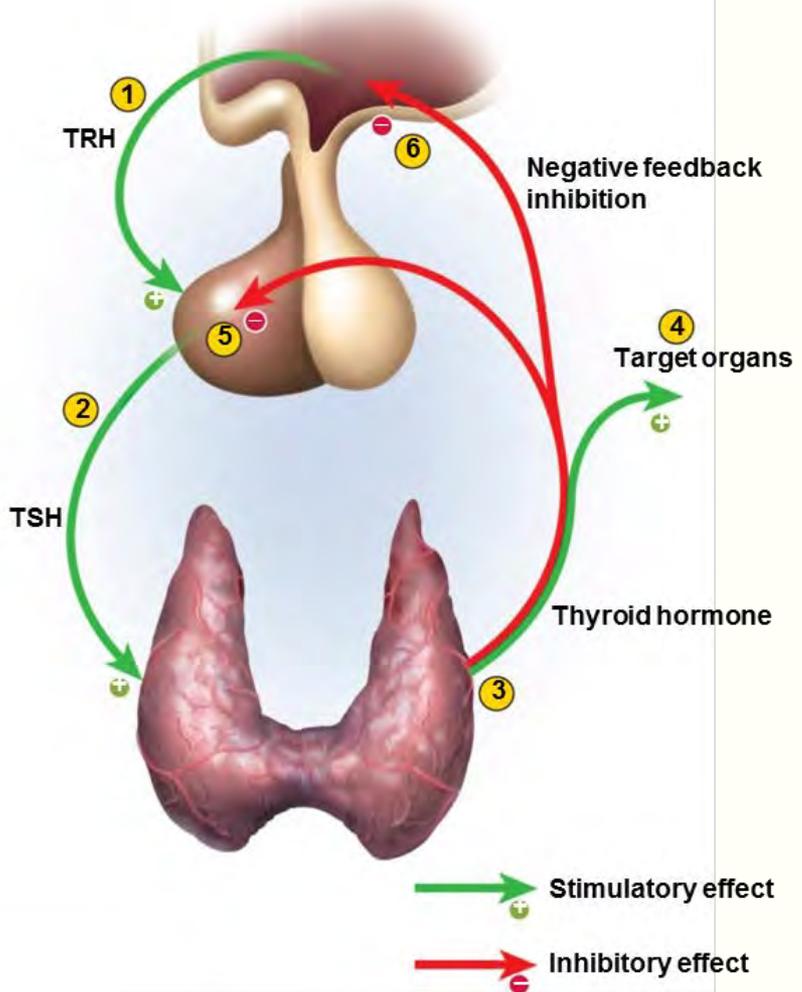
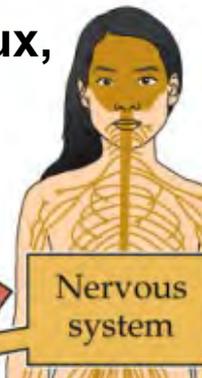
Immune system

Release of cortisol inhibits immune responses.

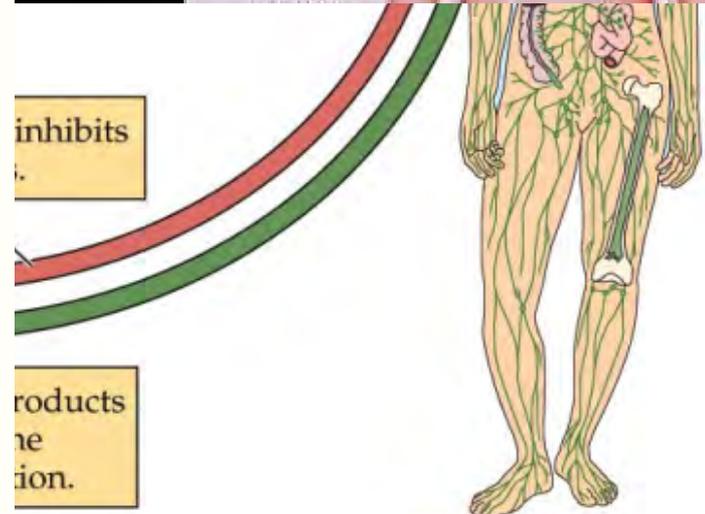
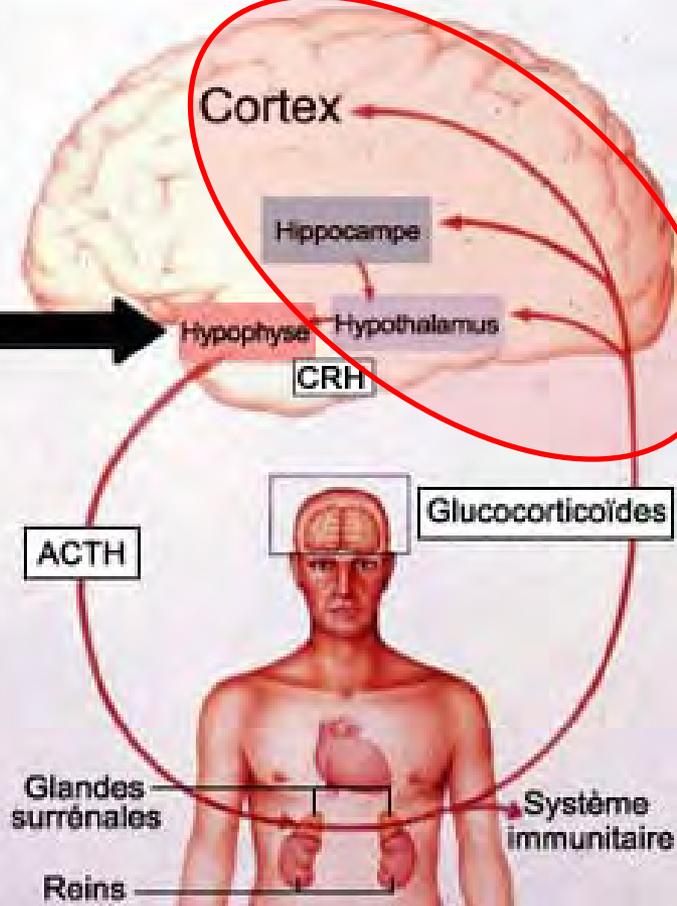
Immune system products modulate endocrine responses to infection.

Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire

Thyroid hormones are necessary for development of nervous system.

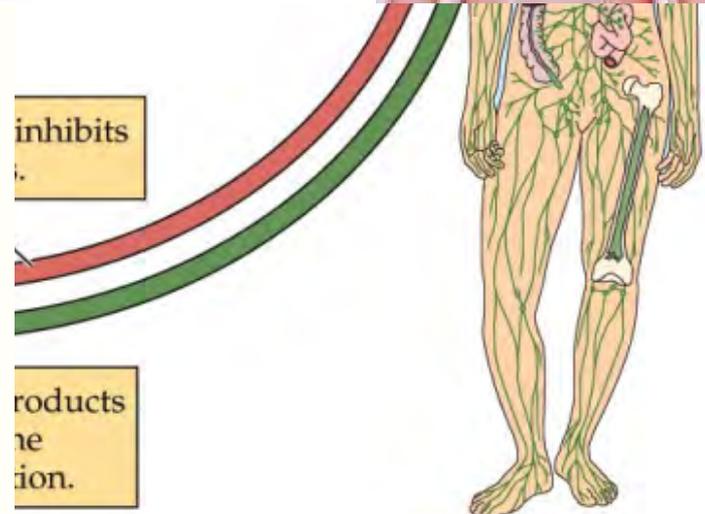
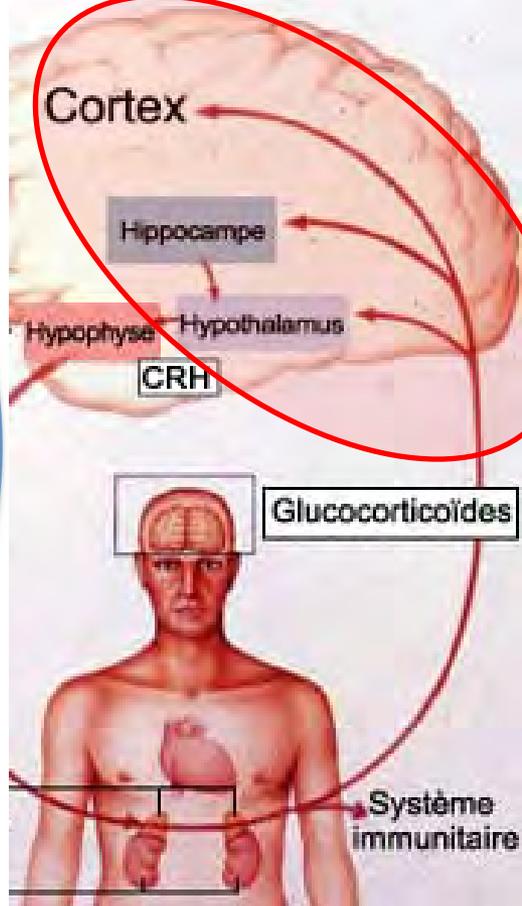
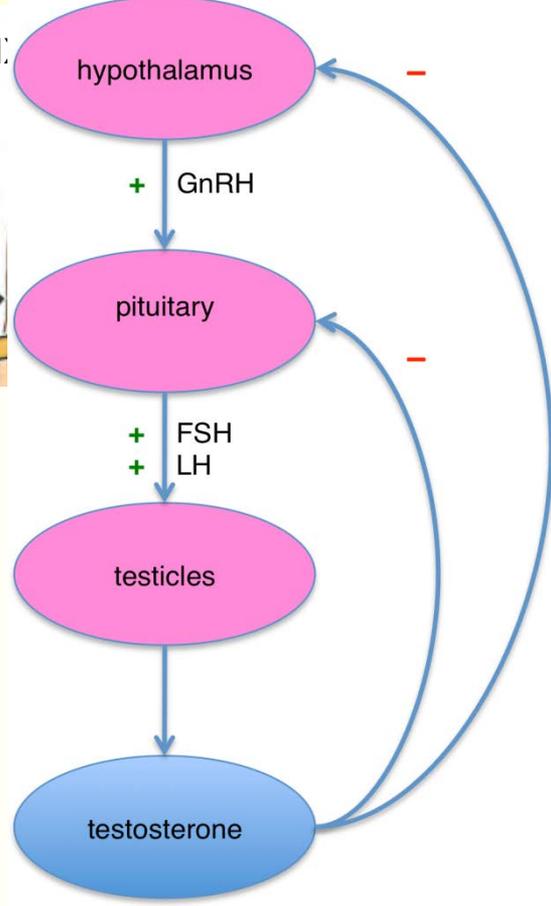
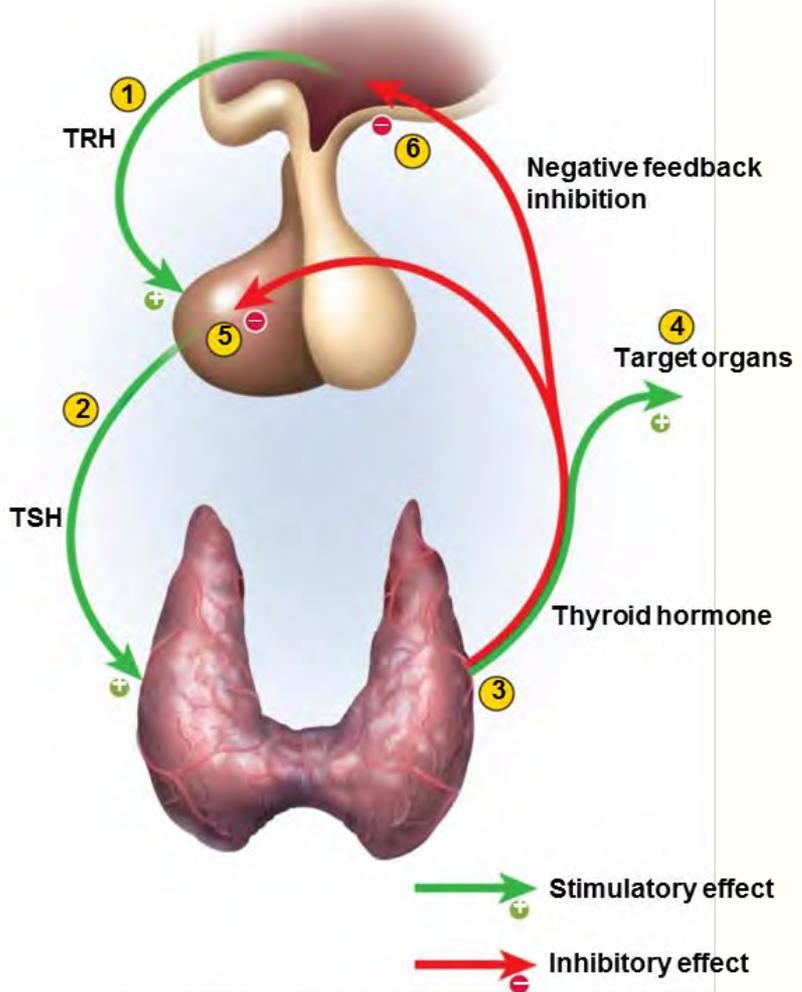


Stress

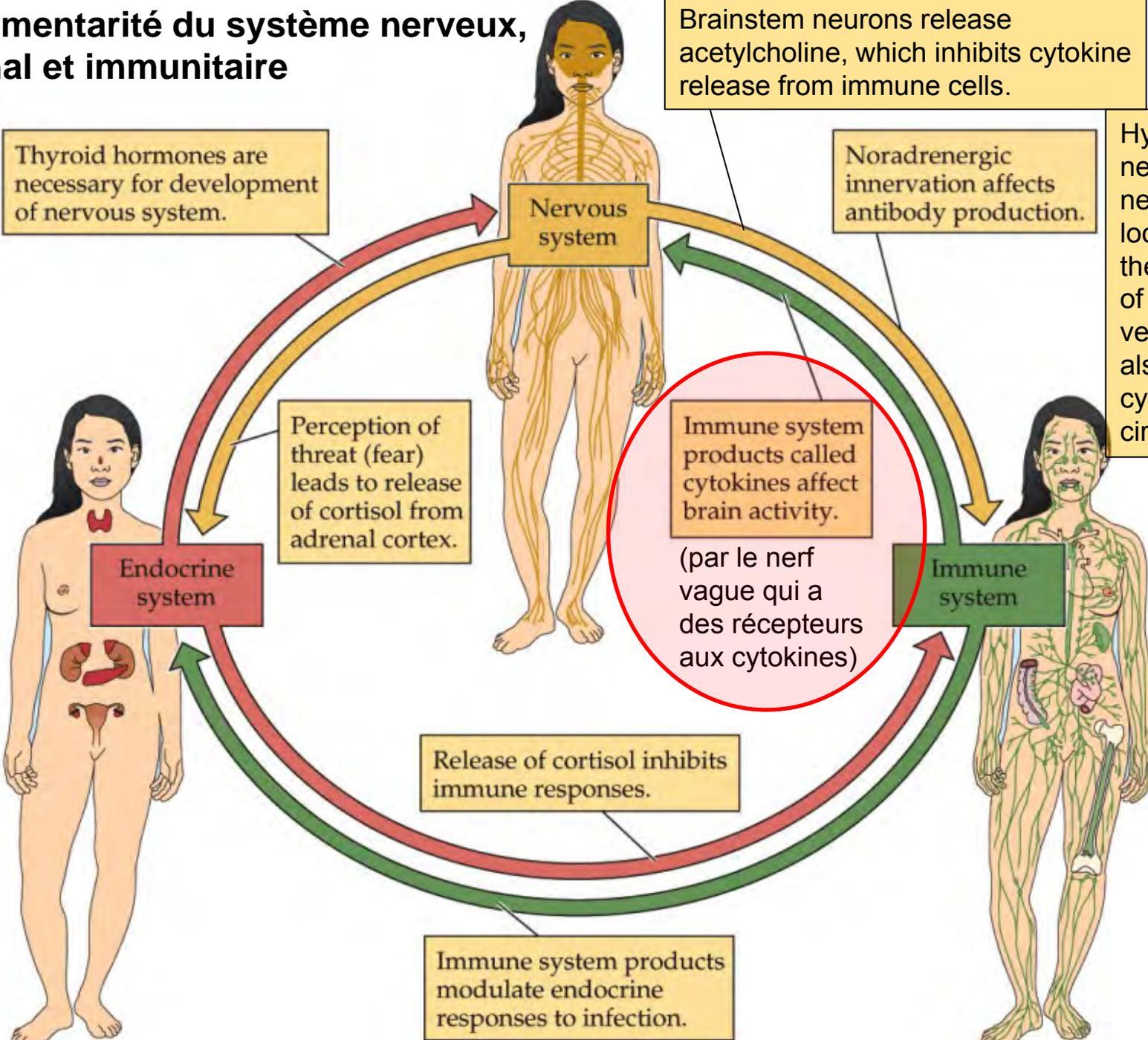


Complémentarité du système nerveux hormonal et immunitaire

Thyroid hormones are necessary for development of nervous system.



Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire



Thyroid hormones are necessary for development of nervous system.

Brainstem neurons release acetylcholine, which inhibits cytokine release from immune cells.

Noradrenergic innervation affects antibody production.

Hypothalamic neurons and neurons located in the walls of cerebral ventricles also monitor cytokines in circulation.

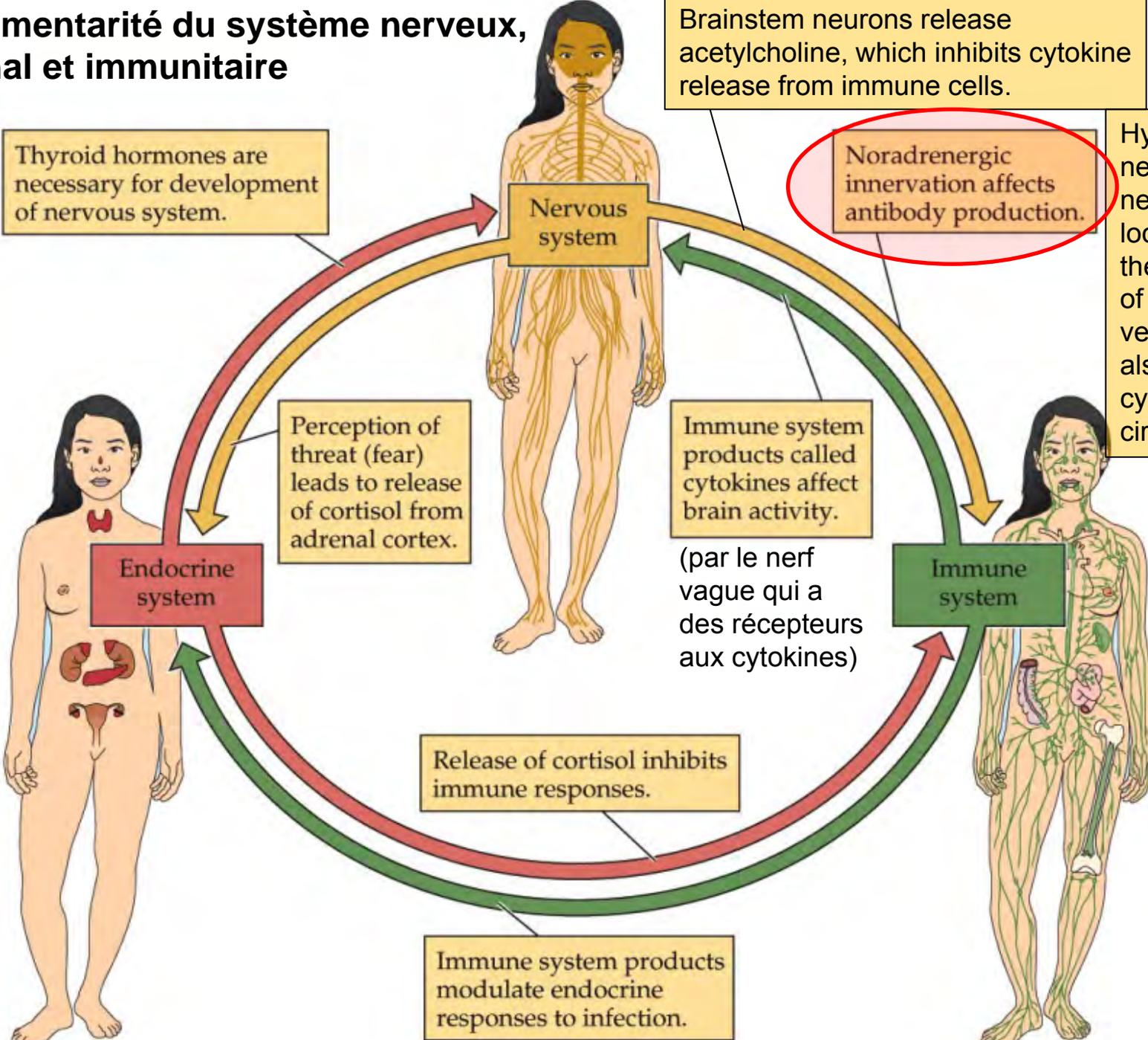
Perception of threat (fear) leads to release of cortisol from adrenal cortex.

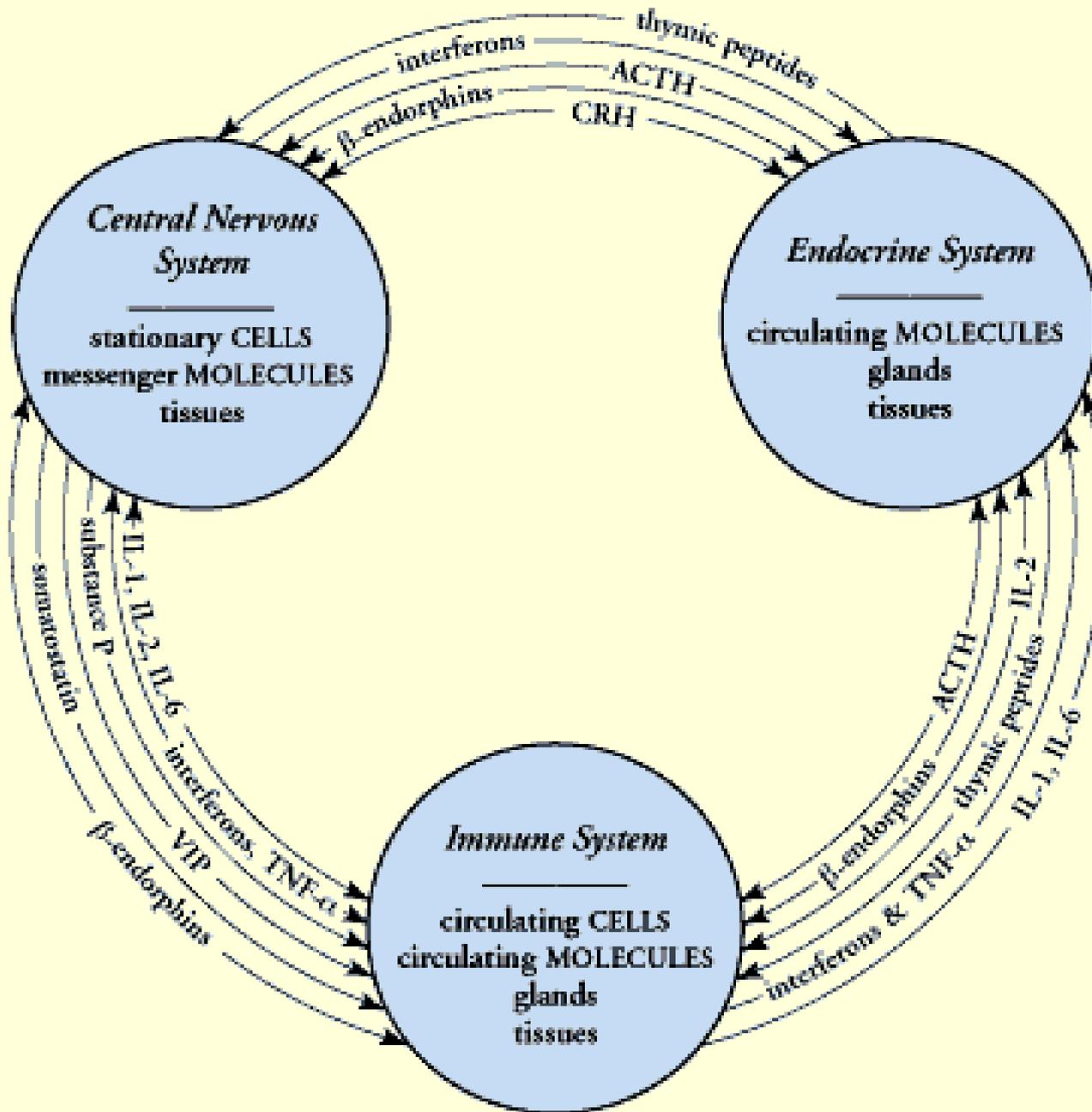
Immune system products called cytokines affect brain activity.
(par le nerf vague qui a des récepteurs aux cytokines)

Release of cortisol inhibits immune responses.

Immune system products modulate endocrine responses to infection.

Complémentarité du système nerveux, hormonal et immunitaire





Update on Interface of Immunity and Brain

August 28, 2016
Jon Lieff

http://jonlieffmd.com/blog/update-on-interface-of-immunity-and-brain?utm_source=General+Interest&utm_campaign=8af7db59e4-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_471703a831-8af7db59e4-94278693

The Powerful Immune Synapse

July 31, 2016

http://jonlieffmd.com/blog/the-powerful-immune-synapse?utm_source=General+Interest&utm_campaign=c05e17dcc3-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_471703a831-c05e17dcc3-94278693

8- Conclusion

7- Effet placebo

6- Psycho-neuro-immunologie

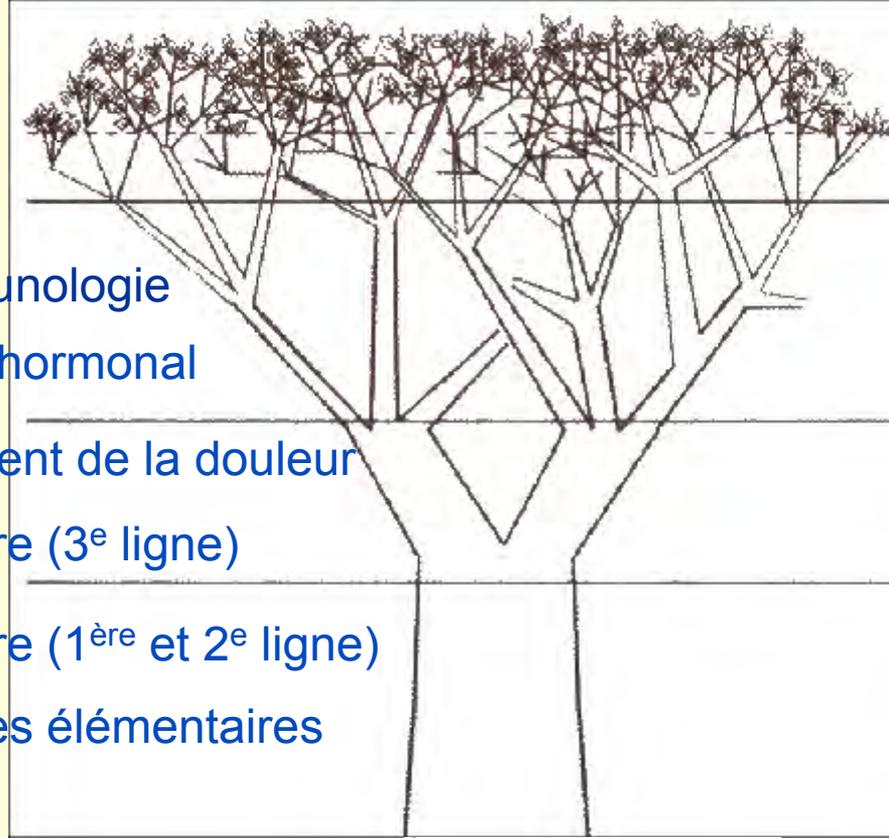
5- Apport du système hormonal

4- Approche et évitement de la douleur

3- Système immunitaire (3^e ligne)

2- Système immunitaire (1^{ère} et 2^e ligne)

1- Réflexes et contrôles élémentaires



feelings

emotions

drives and motivations
(metabolic corrections)

pain and pleasure

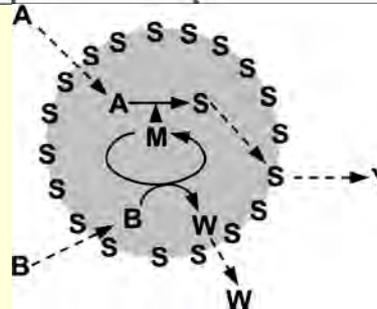
behaviours

immune responses

basic reflexes

metabolic regulation

Plan de la séance



Si l'on connaît bien les effets néfastes sur la santé d'un état mental comme le stress chronique, **ce n'est pas la seule situation où nos pensées peuvent avoir des conséquences sur notre corps.**

L'effet placebo en est un autre. Mais contrairement au stress, les pensées ont ici un effet **bénéfique** sur le corps.



Du latin « je plairai », le terme **placebo** vient des protocoles visant à tester de nouveaux médicaments.

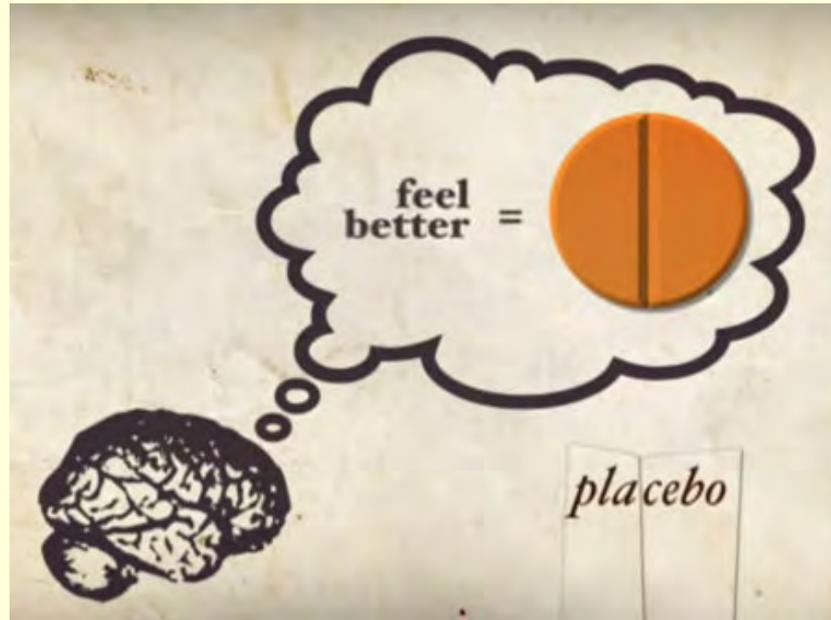
Lors de ces tests pharmacologiques, on compare toujours deux groupes de patients pour voir si le médicament est efficace : un premier groupe qui reçoit le médicament, et un autre groupe qui reçoit une pilule en tout point semblable, **mais ne contenant pas la molécule active du médicament.**

Si la comparaison des mesures effectuées sur les deux groupes montre ensuite une différence significative en faveur du groupe qui a reçu le médicament, alors on peut affirmer que celui-ci a un réel effet physiologique.

Mais voilà qu'en appliquant ce protocole, on s'est aperçu d'un phénomène pour le moins surprenant : **la substance considérée comme inerte avait parfois des effets bénéfiques en rapport avec les effets « attendus »** de l'administration du médicament.



En d'autres termes, les patients qui croyaient avoir pris le médicament, mais n'avaient eu que du sucre, allaient mieux !



L'effet placebo se fonde donc sur une tromperie, mais une tromperie qui démontre justement le pouvoir de la pensée de la personne trompée sur son propre corps.

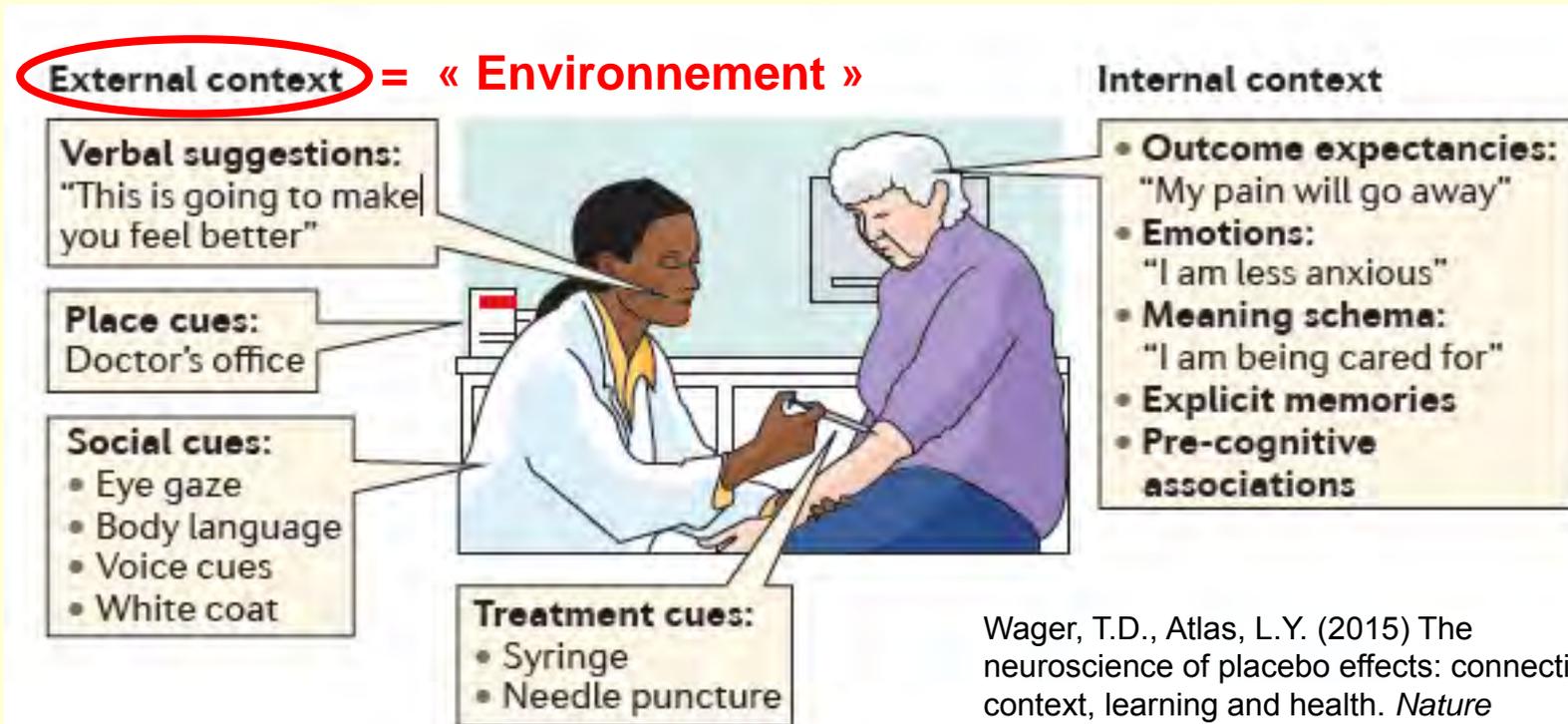
Tromperie, ou plutôt, **auto-tromperie**, car tout part de la conviction [ou « expectation », en anglais...] du patient que le traitement qui lui est administré sera efficace.

L'effet placebo n'est jamais dû qu'à la substance inerte seule, **mais à tout le contexte qui vient avec son administration** et qui dit au patient qu'un traitement bénéfique lui est donné.

“Placebo effects [...] share many similarities with context effects on visual perception, memory, decision making, athletic and cognitive performance, and other processes.

Together, these studies provide **a foundation for an integrated science of context processing.**”

- Wager & Atlas



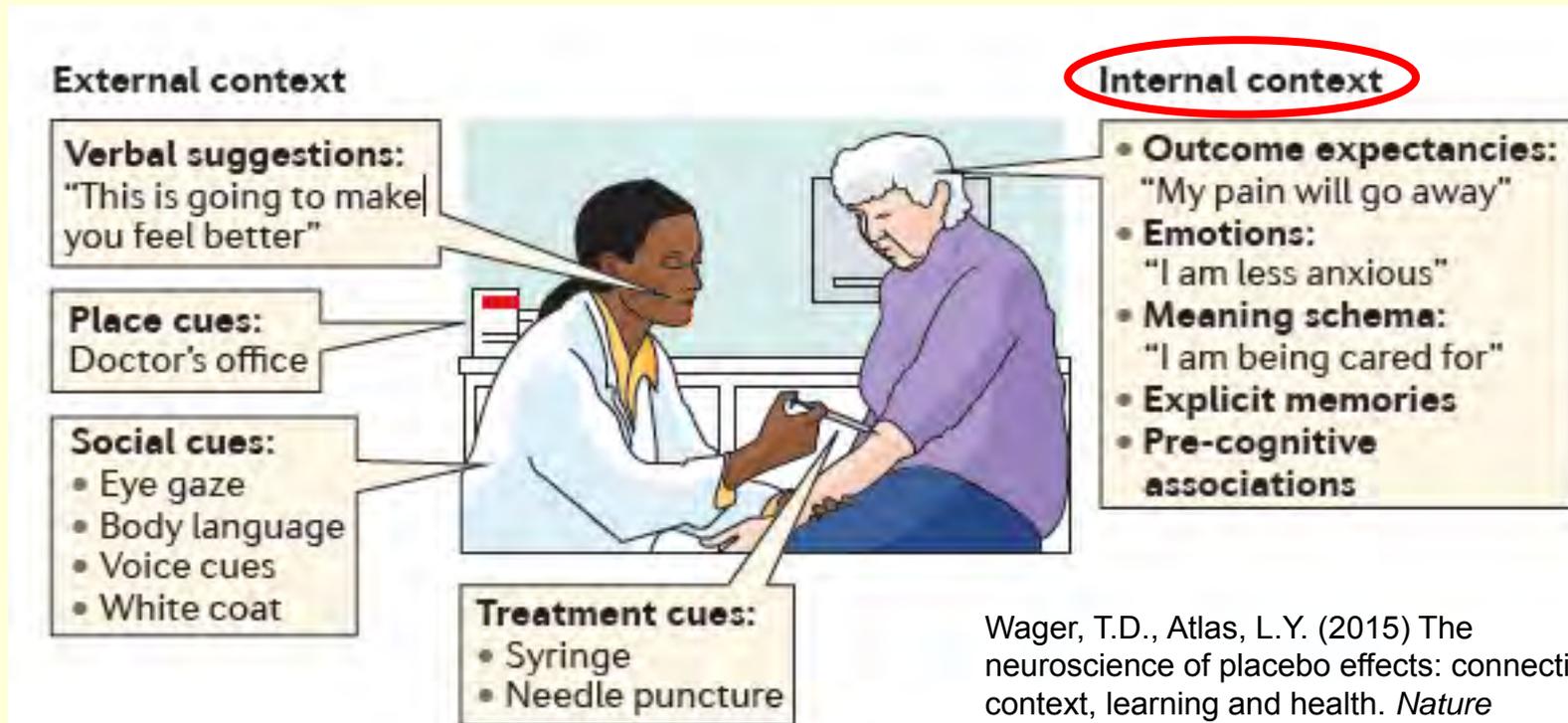
Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 403–418.

L'effet placebo n'est jamais dû qu'à la substance inerte seule, **mais à tout le contexte qui vient avec son administration** et qui dit au patient qu'un traitement bénéfique lui est donné.

“**This context is actively interpreted** by the brain and can elicit expectations, memories and emotions, which in turn can influence health-related outcomes in the brain and body.

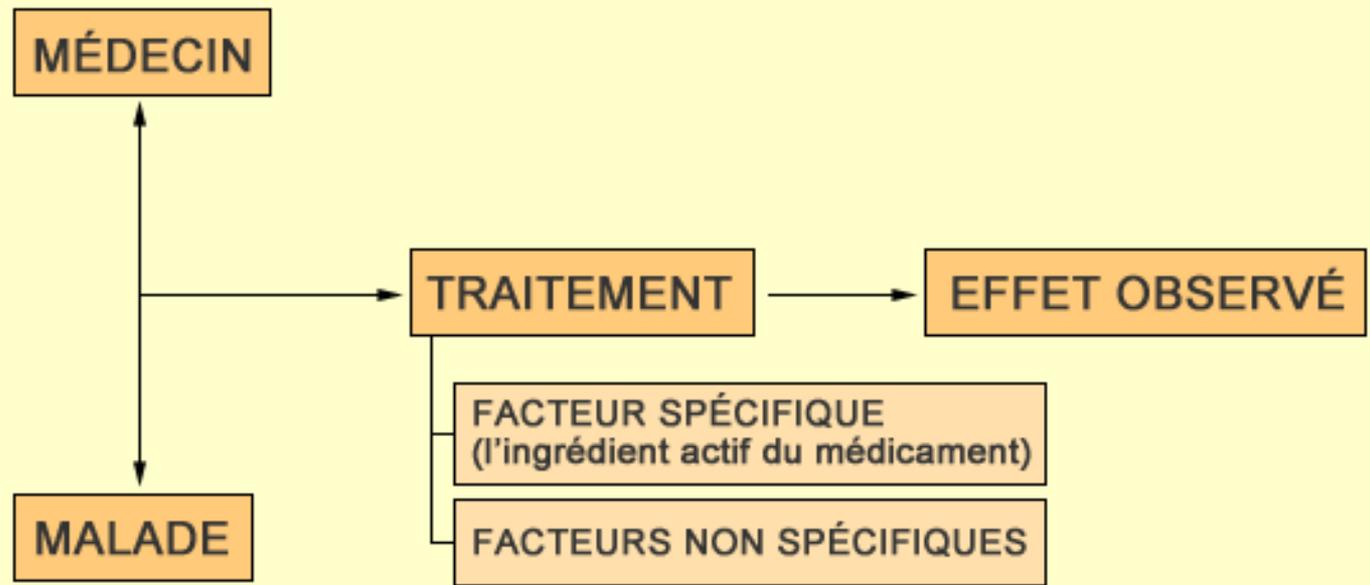
Placebo effects are thus brain–body responses to context information that promote health and well-being.”

- Wager & Atlas



Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 403–418.

L'effet placebo n'est jamais dû qu'à la substance inerte seule, **mais à tout le contexte qui vient avec son administration** et qui dit au patient qu'un traitement bénéfique lui est donné.



External context

Verbal suggestions:
"This is going to make you feel better"

Place cues:
Doctor's office

Social cues:

- Eye gaze
- Body language
- Voice cues
- White coat

Treatment cues:

- Syringe
- Needle puncture

Internal context

• **Outcome expectancies:**
"My pain will go away"

• **Emotions:**
"I am less anxious"

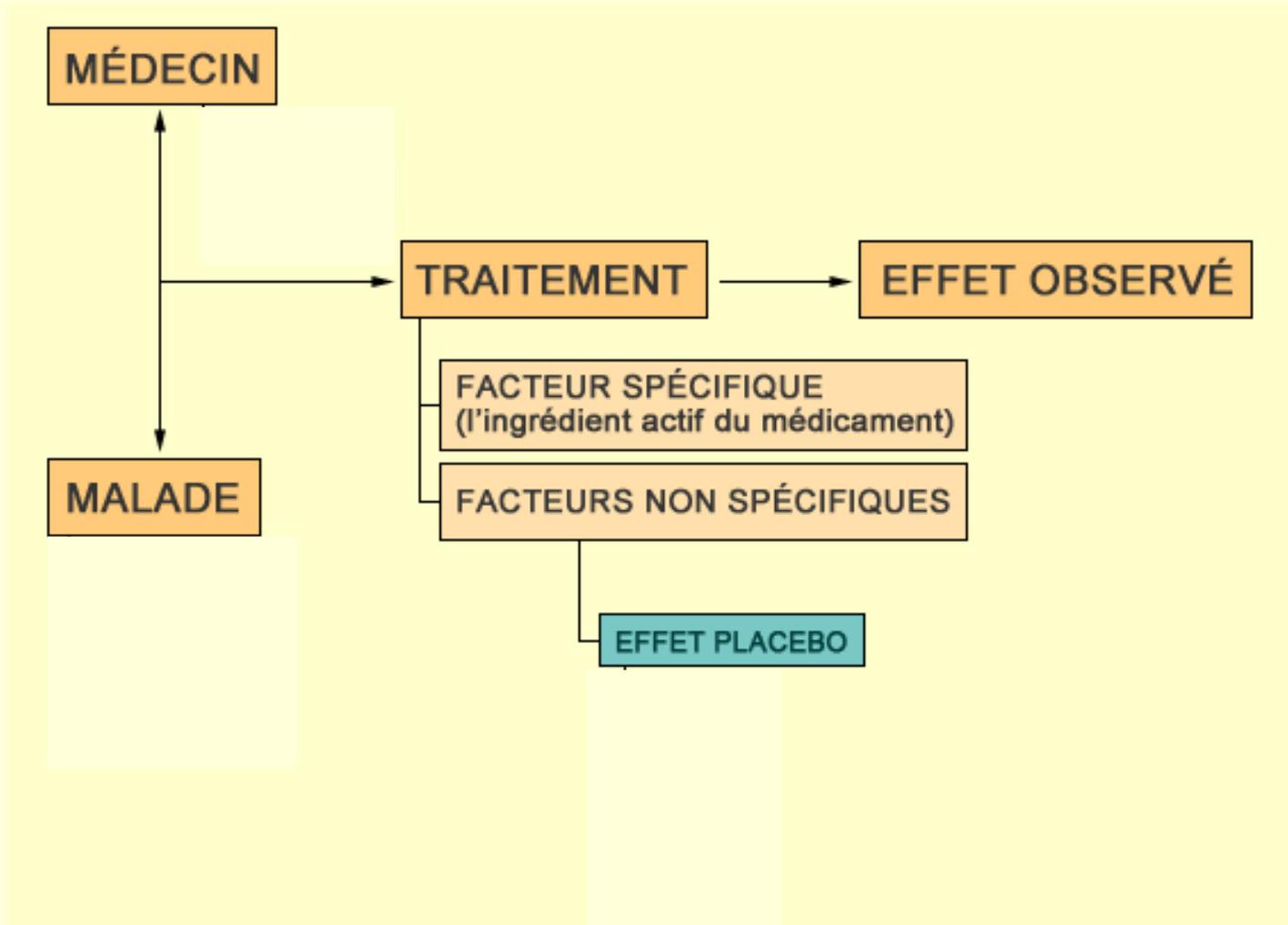
• **Meaning schema:**
"I am being cared for"

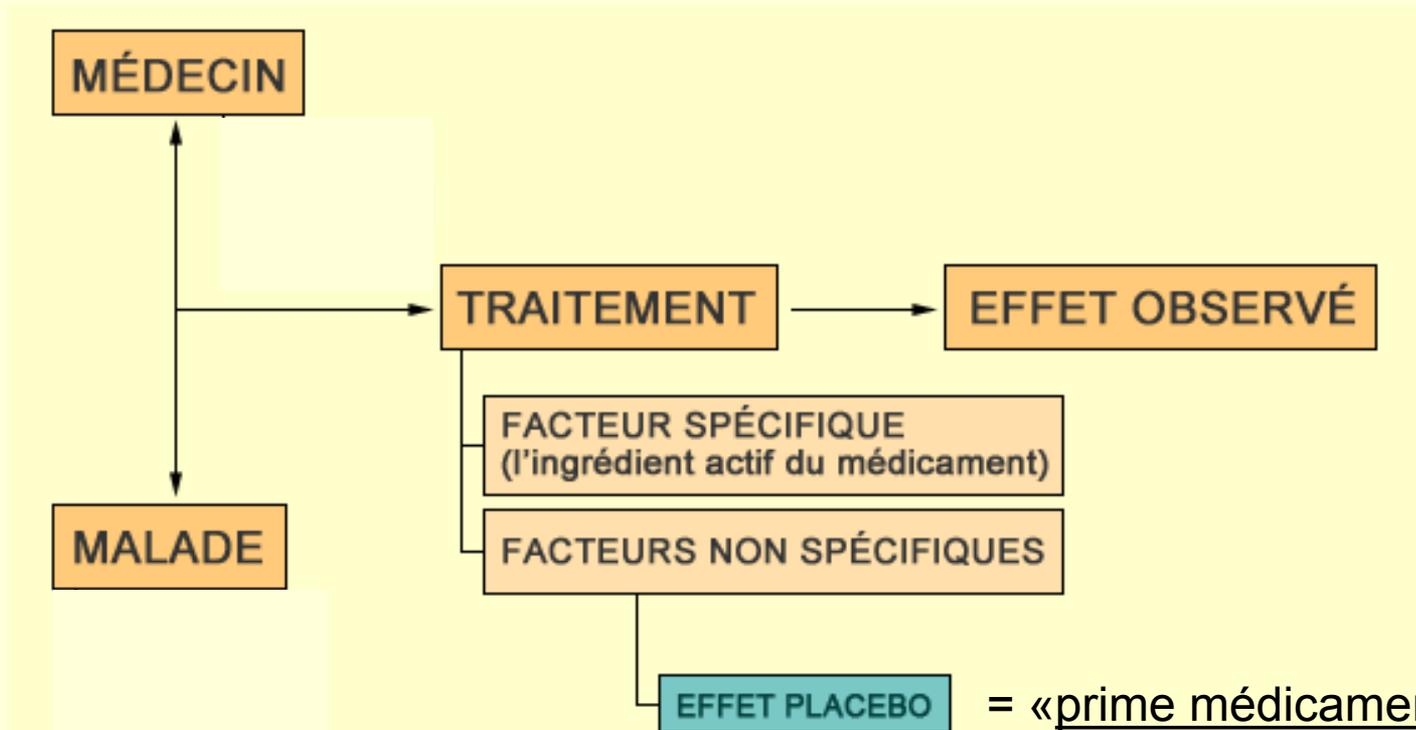
• **Explicit memories**

• **Pre-cognitive associations**



L'effet placebo s'inscrit dans un acte thérapeutique complexe.

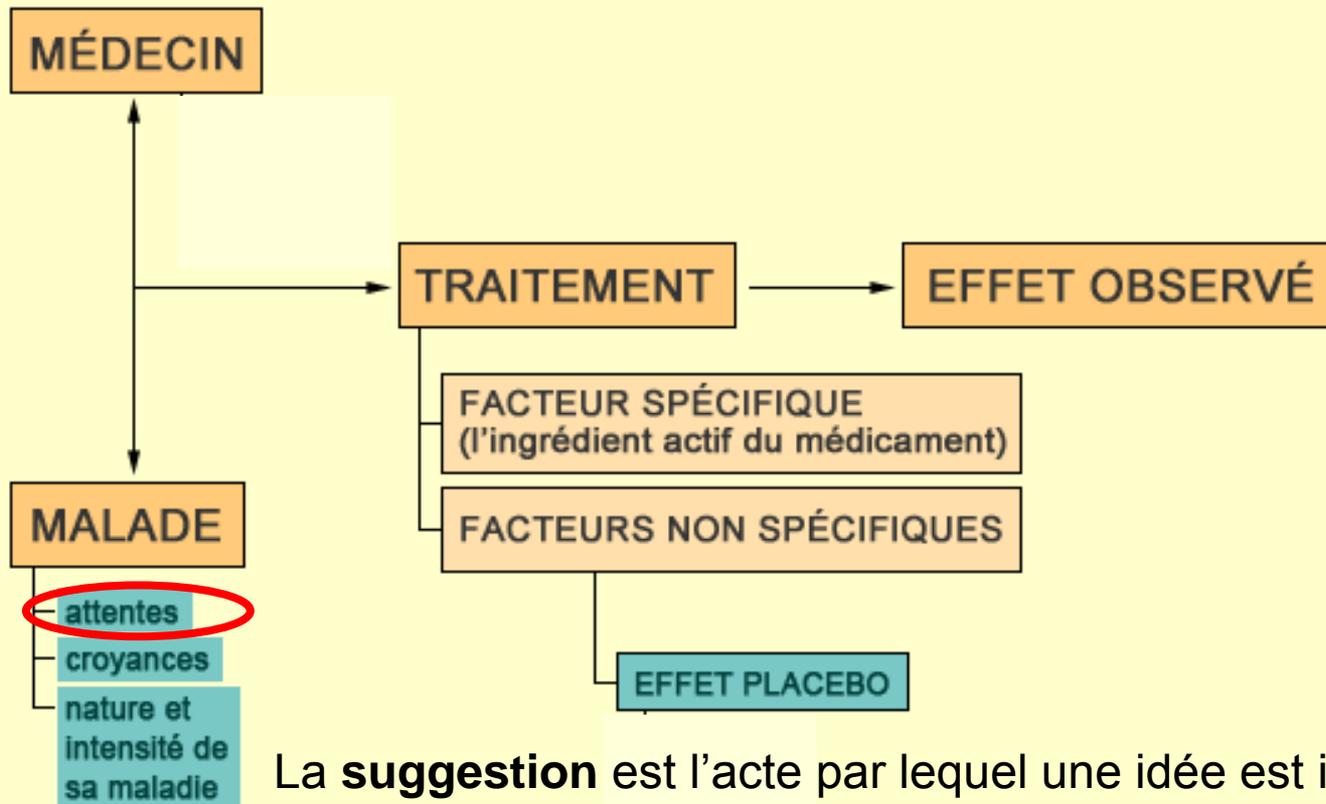




L'effet placebo participe donc quotidiennement aux résultats thérapeutiques de tout médecin.

qui, en s'ajoutant aux effets spécifiques de l'ingrédient actif d'un médicament, peut augmenter considérablement l'efficacité de celui-ci.

(mais sensibilité au placebo très variable : de personne à tout le monde, selon la nature des maux étudiés)

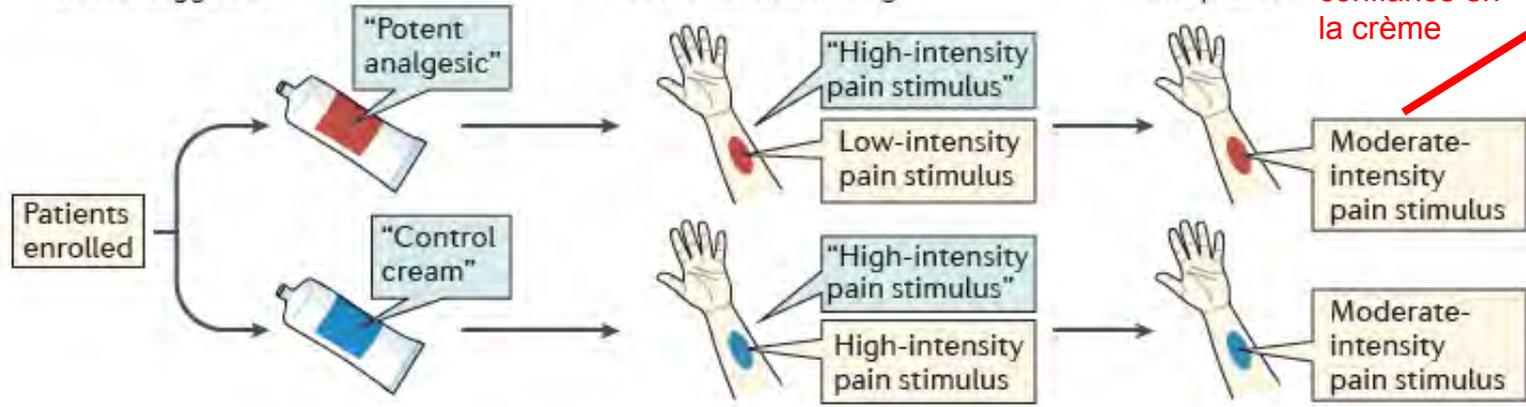


La **suggestion** est l'acte par lequel une idée est introduite dans le cerveau d'autrui et acceptée par lui. Amener une personne en état d'hypnose est l'une des nombreuses choses qui peuvent être faites par suggestion.

Dans le cas de l'effet placebo, c'est le médecin qui suggère au patient l'idée qu'un traitement va améliorer son état.

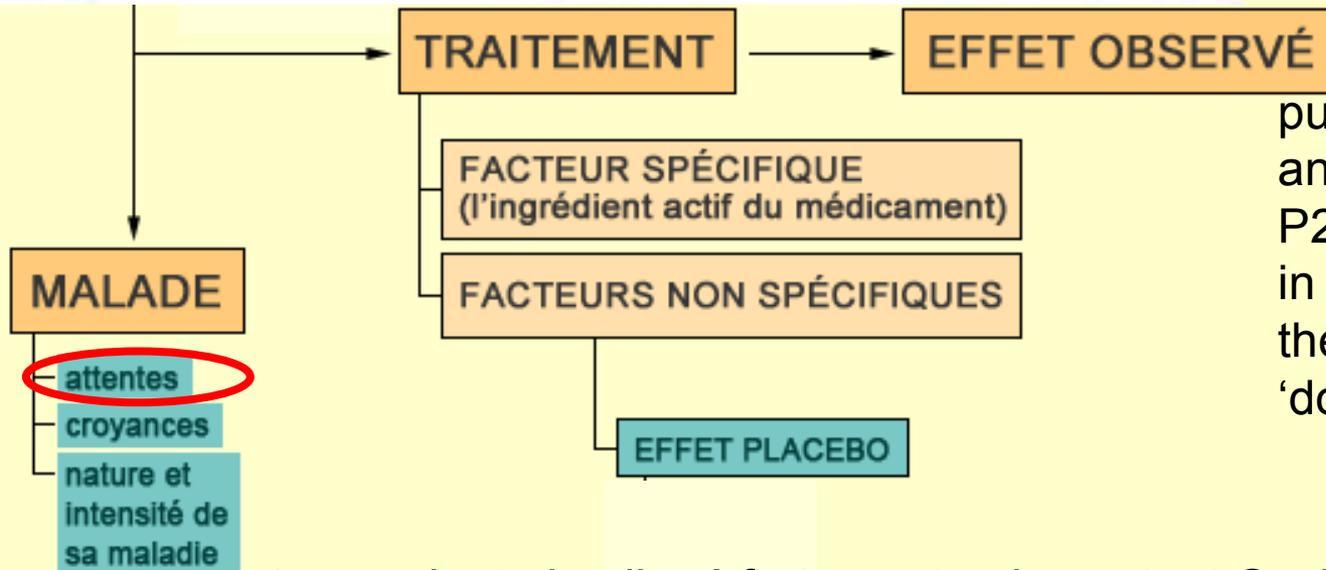
c Response conditioning design

Verbal suggestion



Le sujet a confiance en la crème

"the authors observed a graded reduction in noxious stimulus-evoked skin conductance,



pupil diameter and EEG N1–P2 amplitudes in proportion to the placebo 'dose'."

Le **conditionnement** est sans doute impliqué fortement puisque tout Occidental, quand il est malade, a appris qu'il faut aller chez le médecin et que celui-ci va nous administrer un médicament qui va éventuellement nous guérir. La séquence «douleur, docteur, comprimé, guérison» est donc très bien ancrée dans notre esprit.

La simple démarche de prendre un rendez-vous chez le médecin pourrait donc déjà mettre en marche l'effet placebo, par conditionnement.

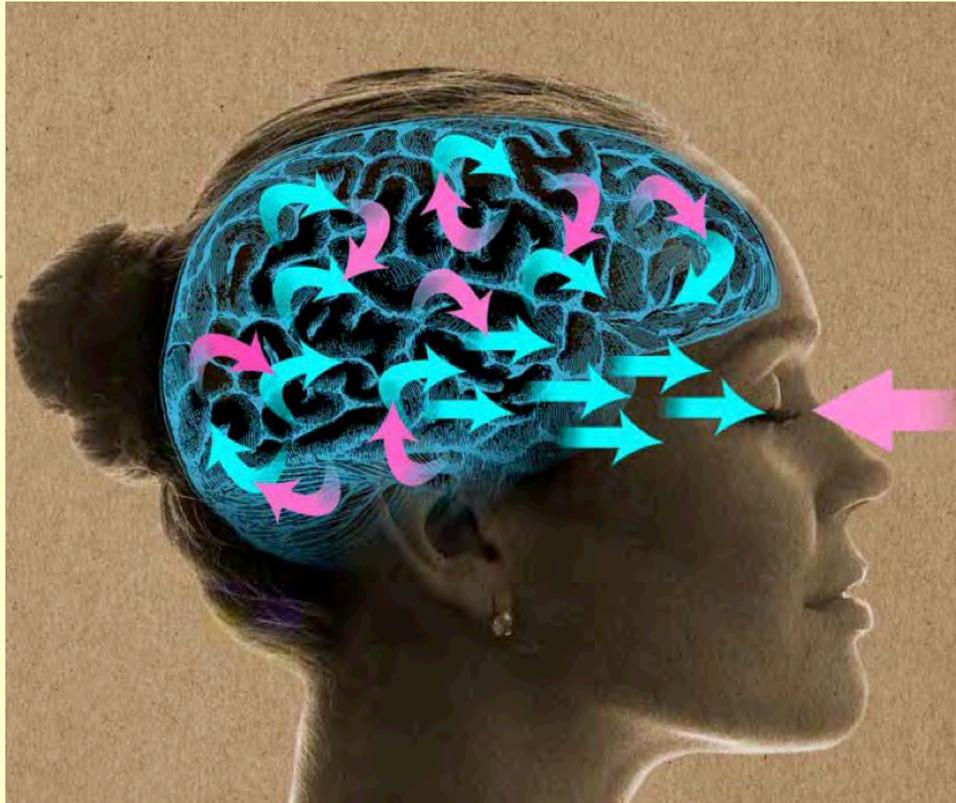
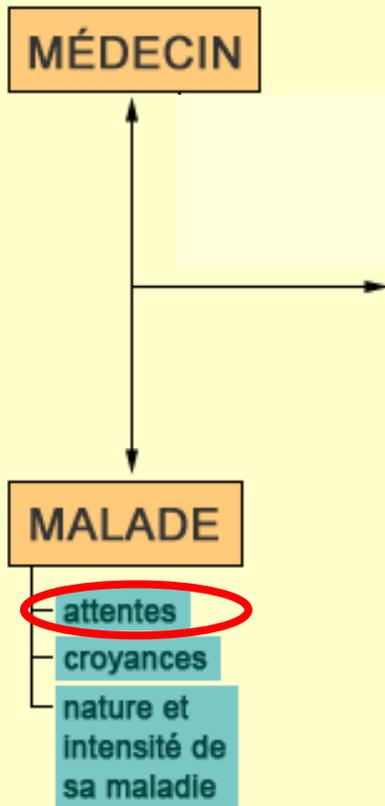
L'importance du **conditionnement** comme source des attentes à l'origine de l'effet placebo a été mise en évidence par une expérience originale de Fabrizio Benedetti et ses collègues.

Ils ont d'abord administré de la **morphine** à deux reprises à des athlètes durant leur entraînement.

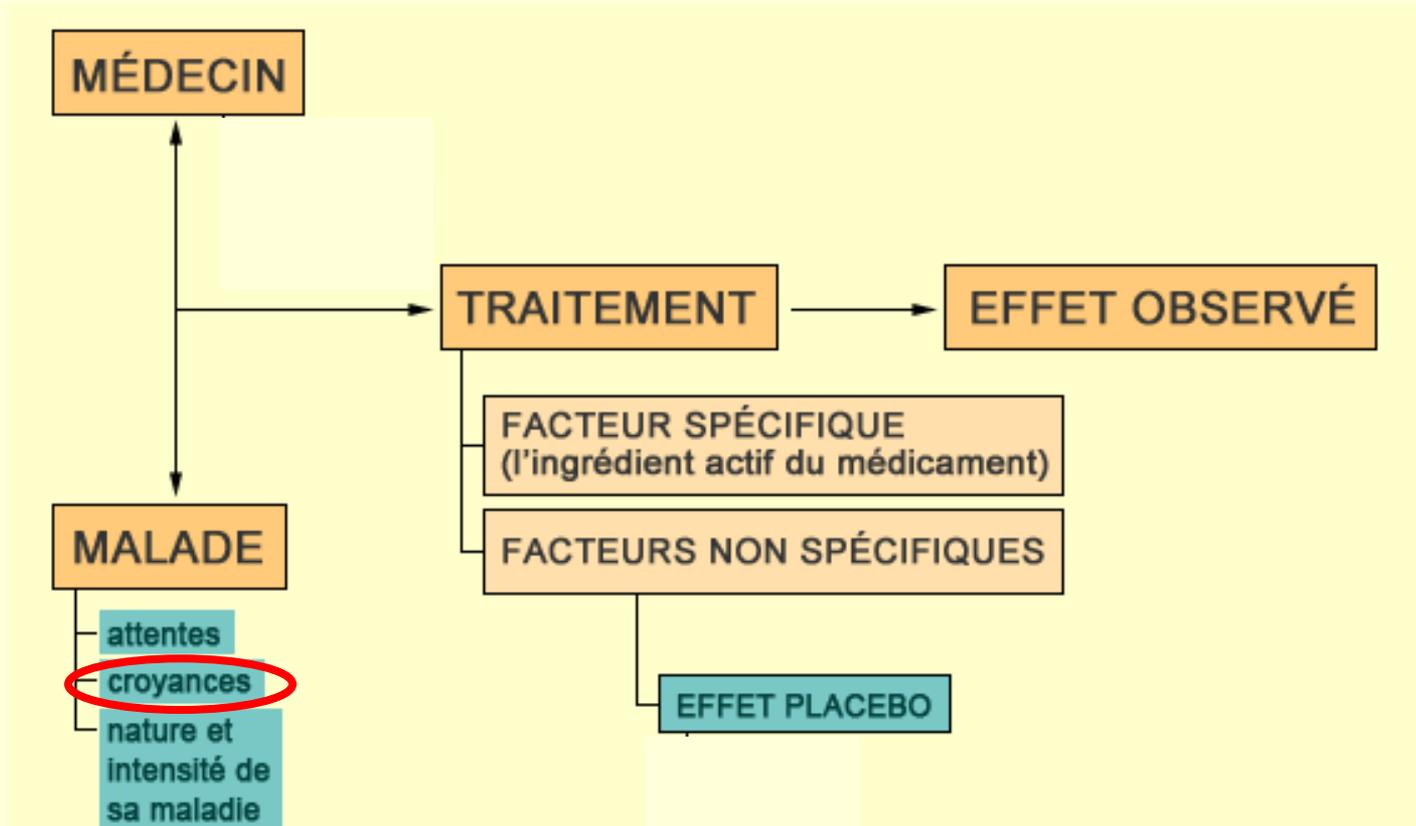
Puis, le jour de la compétition, les athlètes ont reçu une **injection similaire mais contenant seulement une solution physiologique**, sans la morphine.

Malgré cela, les chercheurs ont tout de même observé une **activation du système endorphinique** des athlètes qui leur a permis d'augmenter leurs performances et de mieux endurer la douleur !

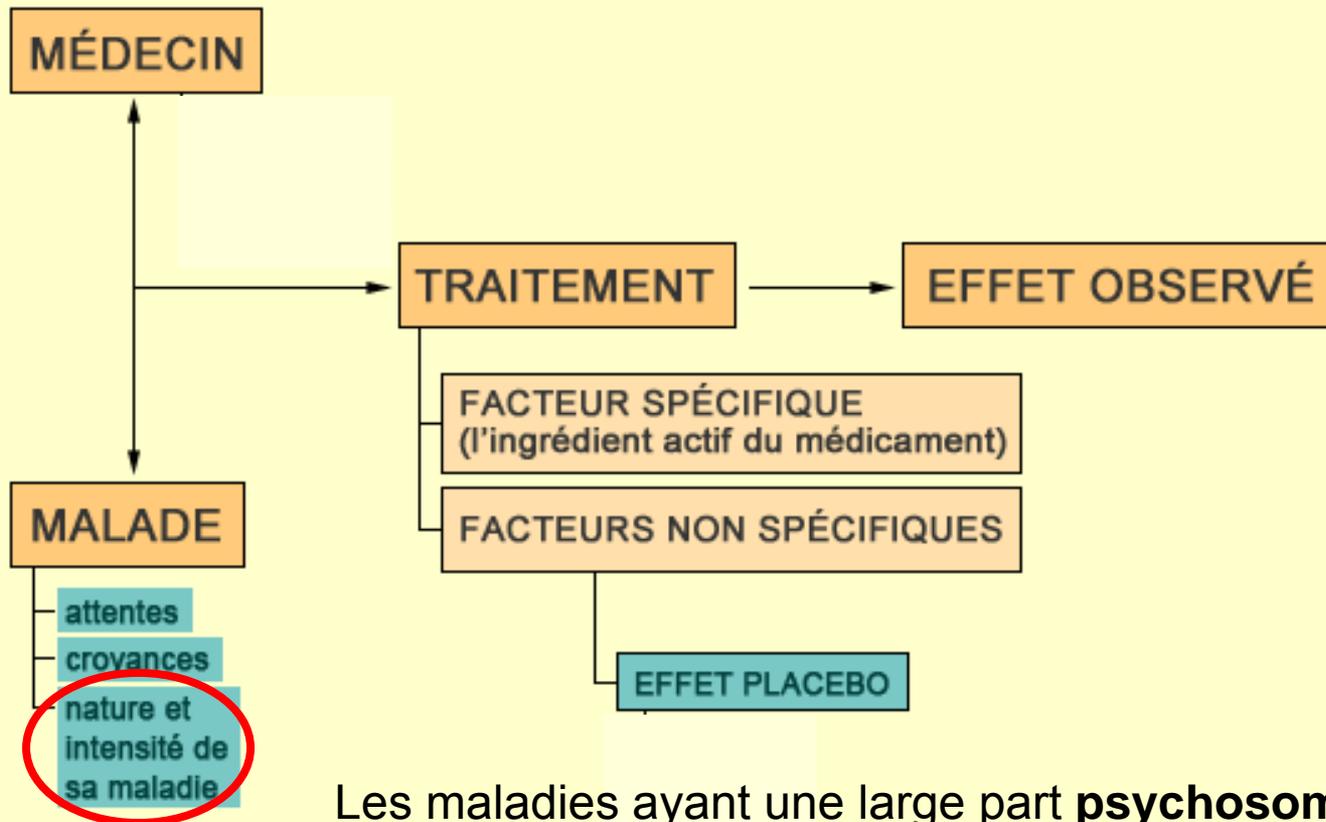
Voilà qui pourrait causer quelques maux de tête aux comités antidopage...



Est-ce que « avoir des attentes » = « faire des prédictions » ?

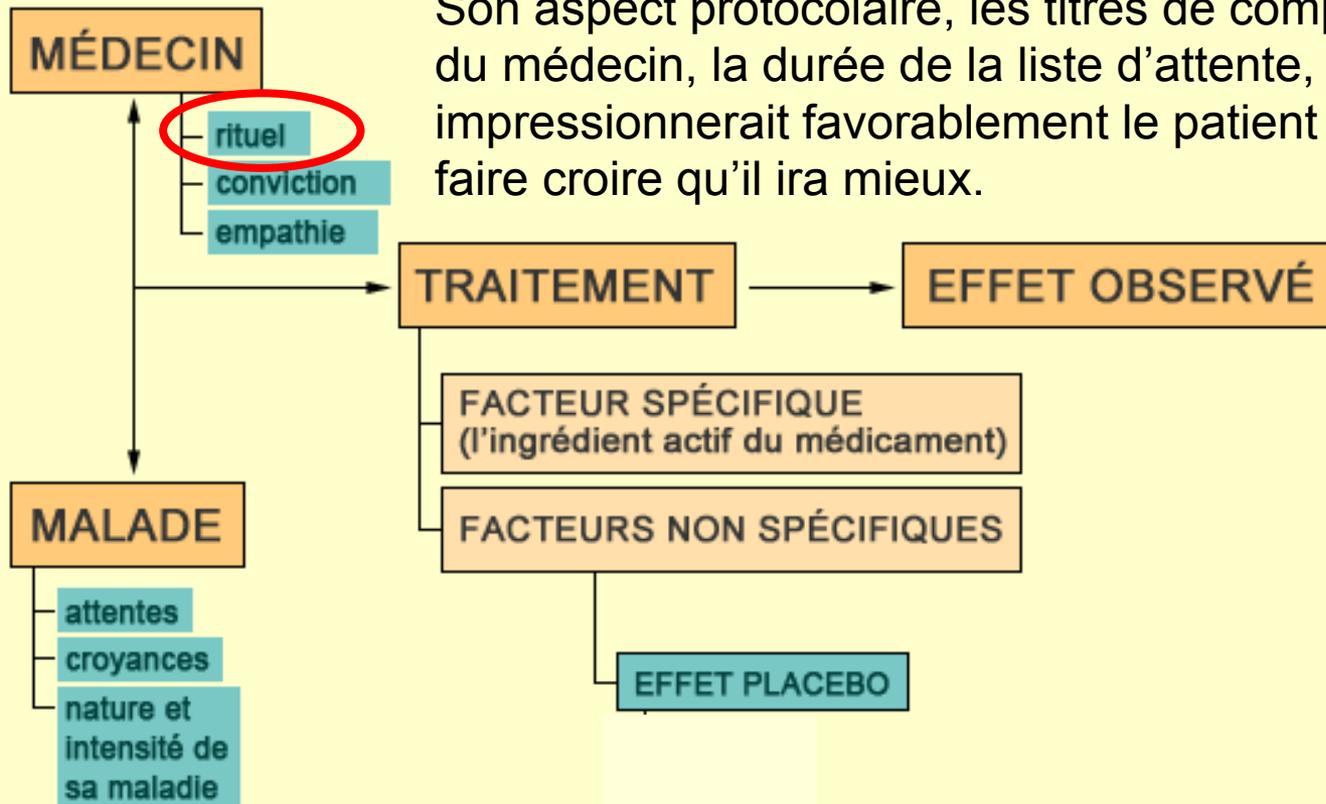


Les personnes croyant en des entités surnaturelles ont mieux répondu à l'effet placebo d'essences florales lorsqu'elles leur étaient présentées en évoquant de telles entités que si on les présentait comme un simple médicament issu de l'industrie pharmaceutique.

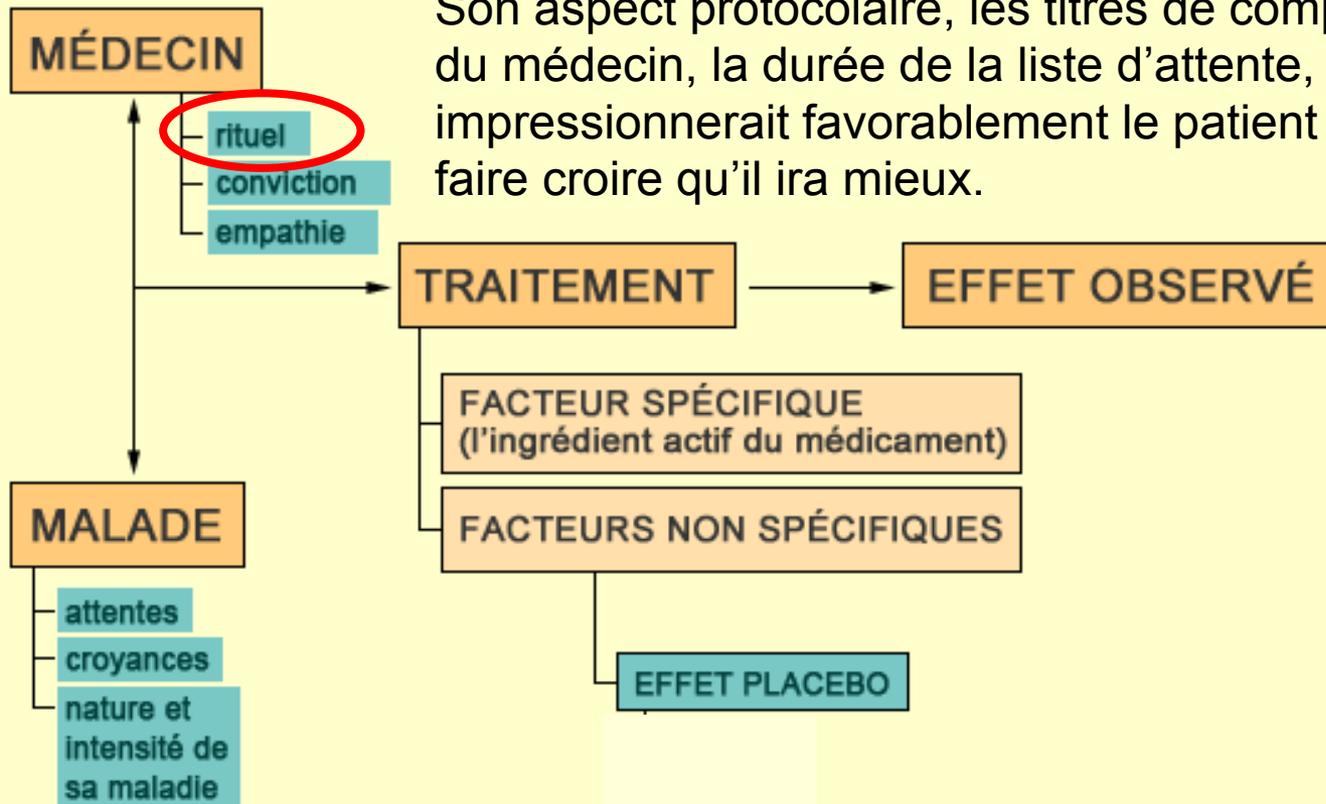


Les maladies ayant une large part **psychosomatique** augmentent les chances de réponse placebo.

Celles produisant une **souffrance** intense avec un grand désir de la voir disparaître aussi.

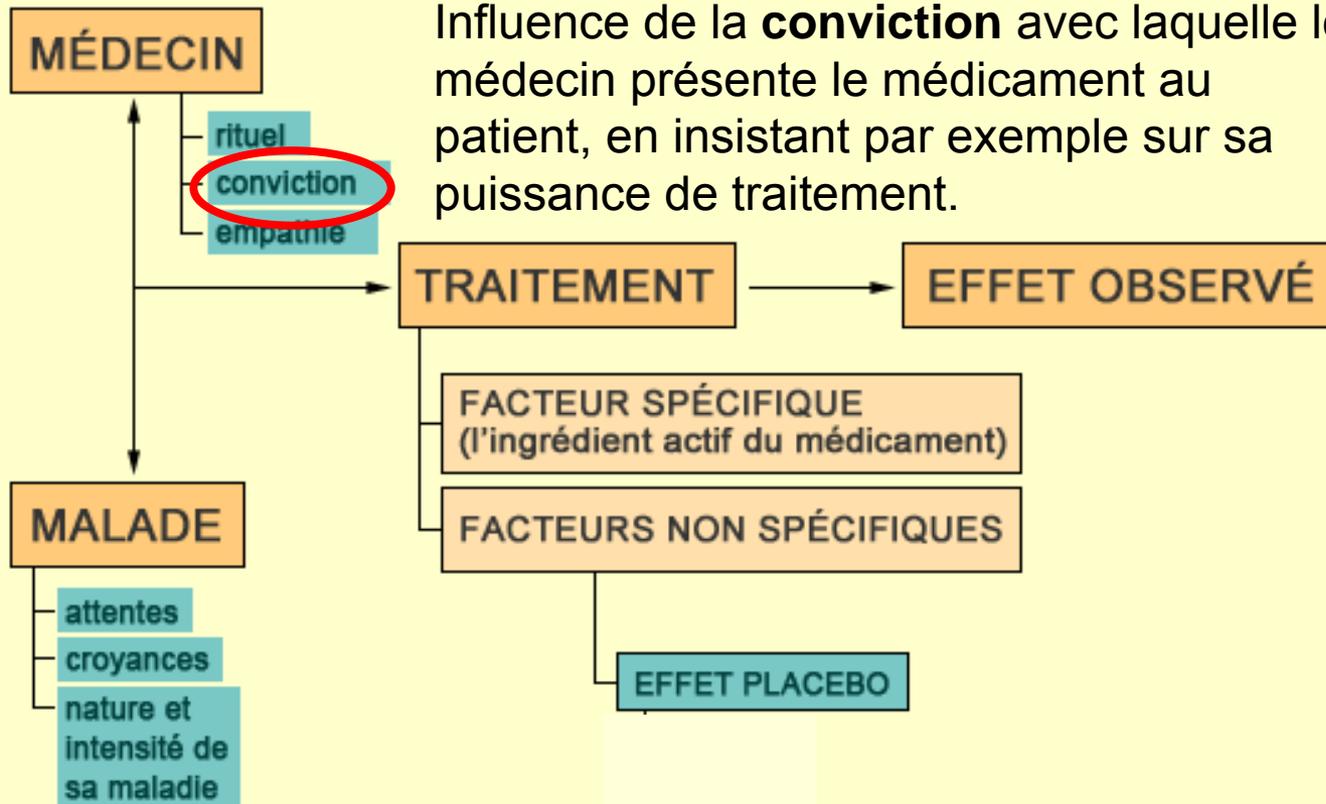


Son aspect protocolaire, les titres de compétence du médecin, la durée de la liste d'attente, tout cela impressionnerait favorablement le patient pour lui faire croire qu'il ira mieux.

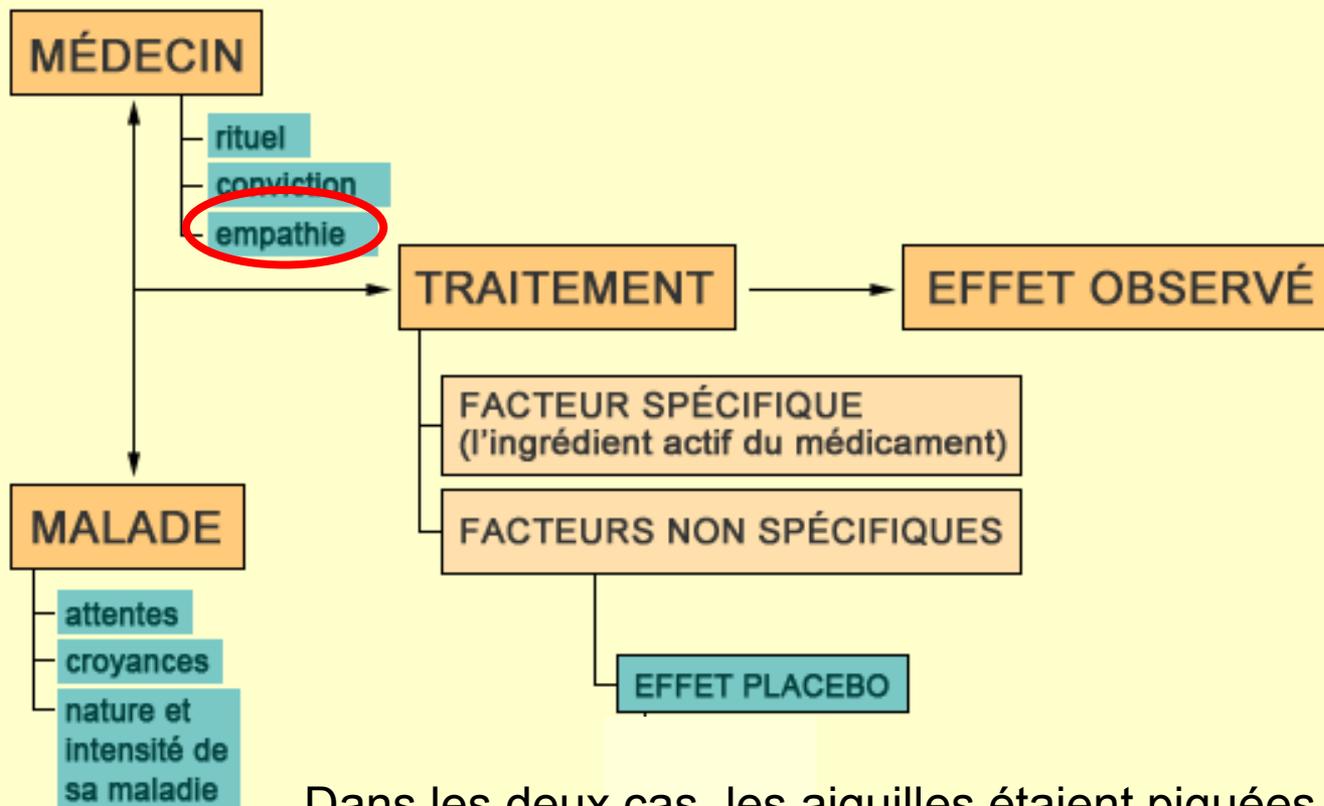


Son aspect protocolaire, les titres de compétence du médecin, la durée de la liste d'attente, tout cela impressionnerait favorablement le patient pour lui faire croire qu'il ira mieux.

→ Une femme médecin dit qu'elle écoute avec son **stéthoscope** le cœur de tous ses patients même si c'est pas nécessaire car cela participe au rituel...

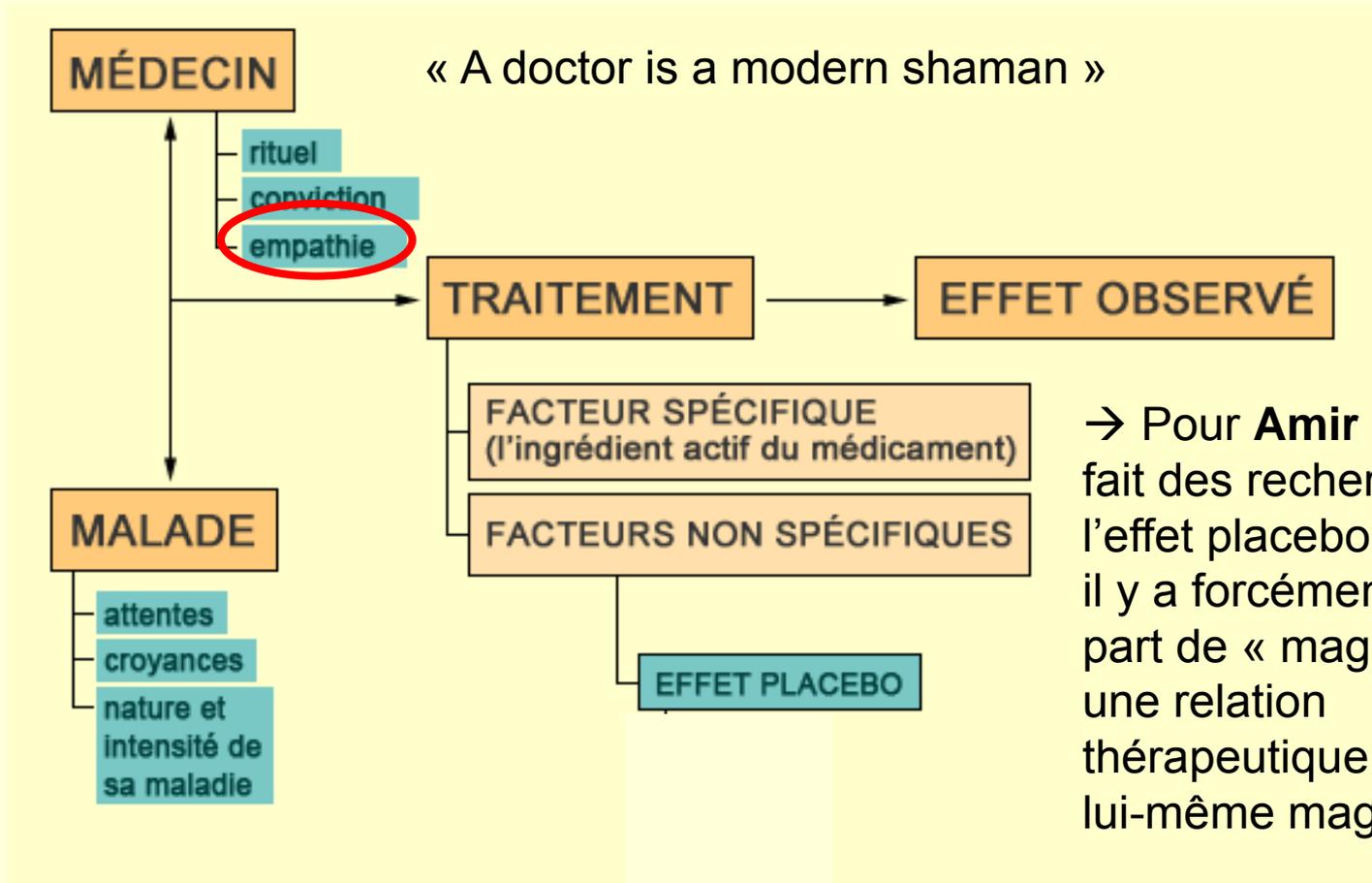


Une étude a par exemple comparé l'efficacité antalgique sur le côlon irritable de séances d'acupuncture placebo « chaude », avec un accueil chaleureux, une écoute attentive et de nombreuses explications, et une séance d'acupuncture placebo « froide », sans échanges verbaux avec le thérapeute.



Dans les deux cas, les aiguilles étaient piquées superficiellement et hors des méridiens reconnus par les acupuncteurs. Une amélioration significative a été observée pour le placebo « froid » par rapport à un groupe contrôle n'ayant pas été traité, et **une amélioration encore plus considérable fut observée pour le placebo « chaud ».**

La relation de confiance qui s'établit avec le thérapeute est l'un des facteurs le favorisant le plus.



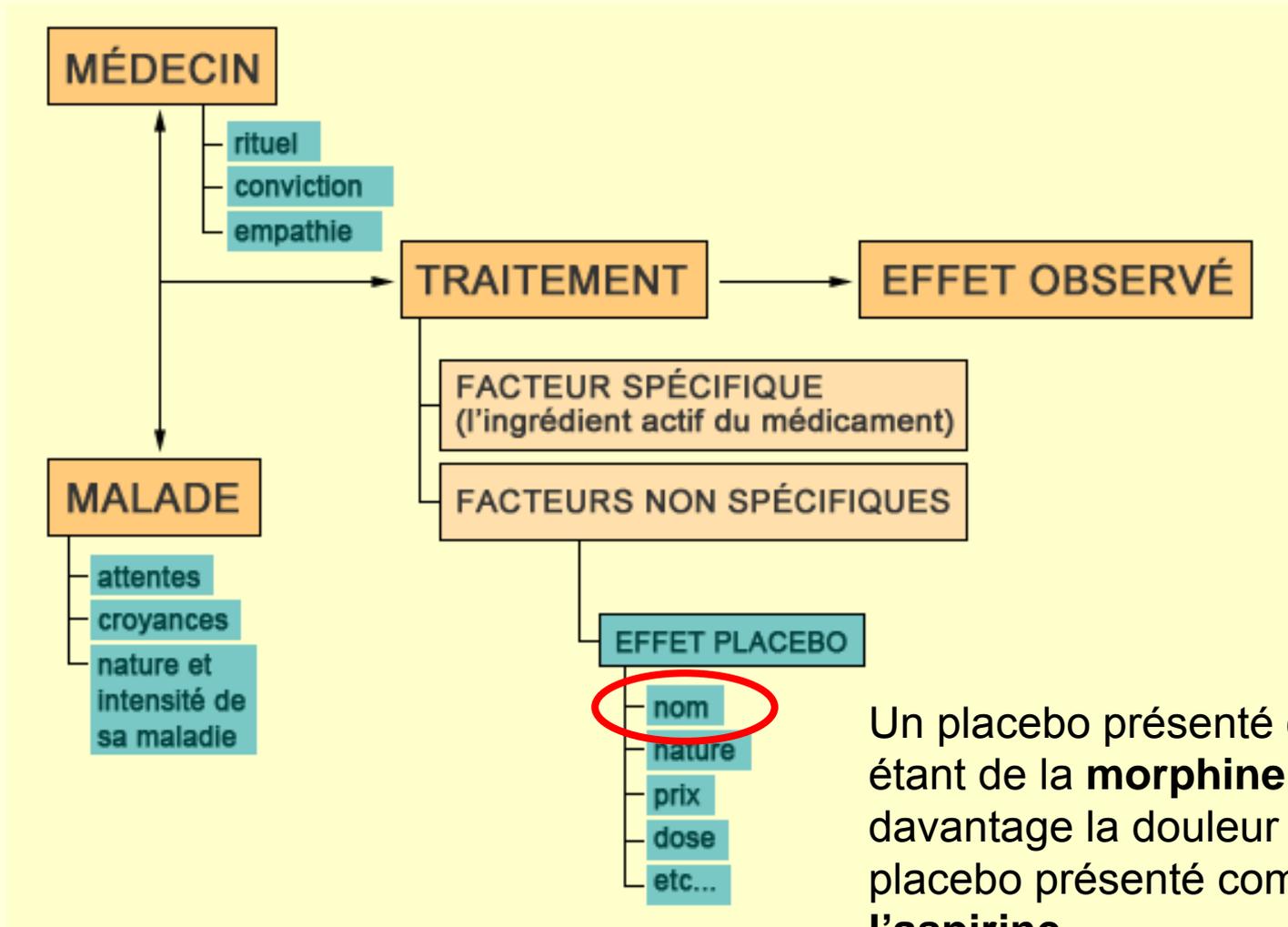
→ Pour **Amir Raz**, qui fait des recherche sur l'effet placebo à McGill, il y a forcément une part de « magie » dans une relation thérapeutique (il est lui-même magicien!)

The Nature of Things : Brain Magic: The Power of Placebo

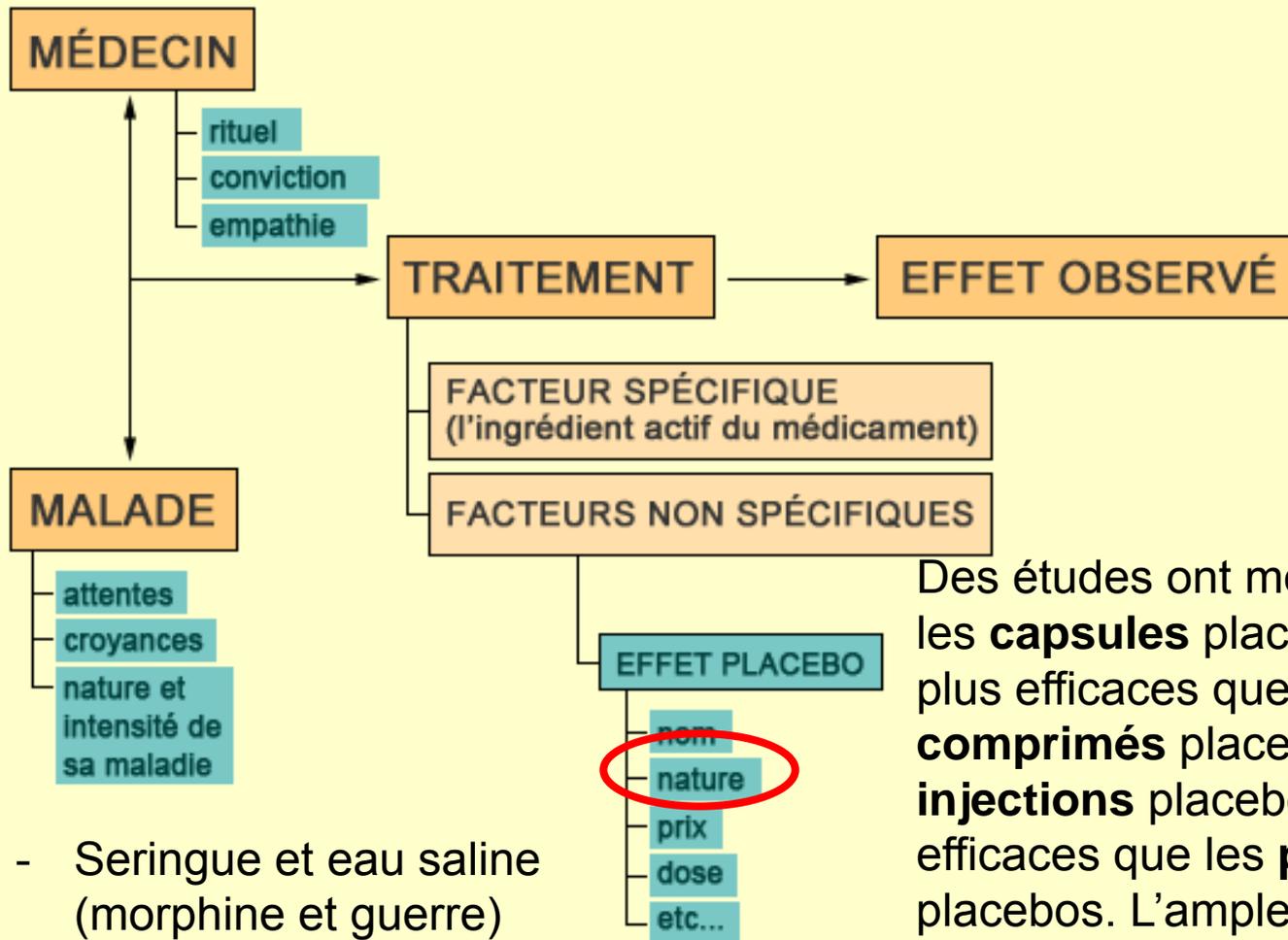
August 7, 2014 <http://www.cbc.ca/natureofthings/episodes/brain-magic-the-power-of-the-placebo>

The Raz Lab in Brain Magic: The Power of Placebo

<https://vimeo.com/117024196>
(de 2:00 à 8:00)

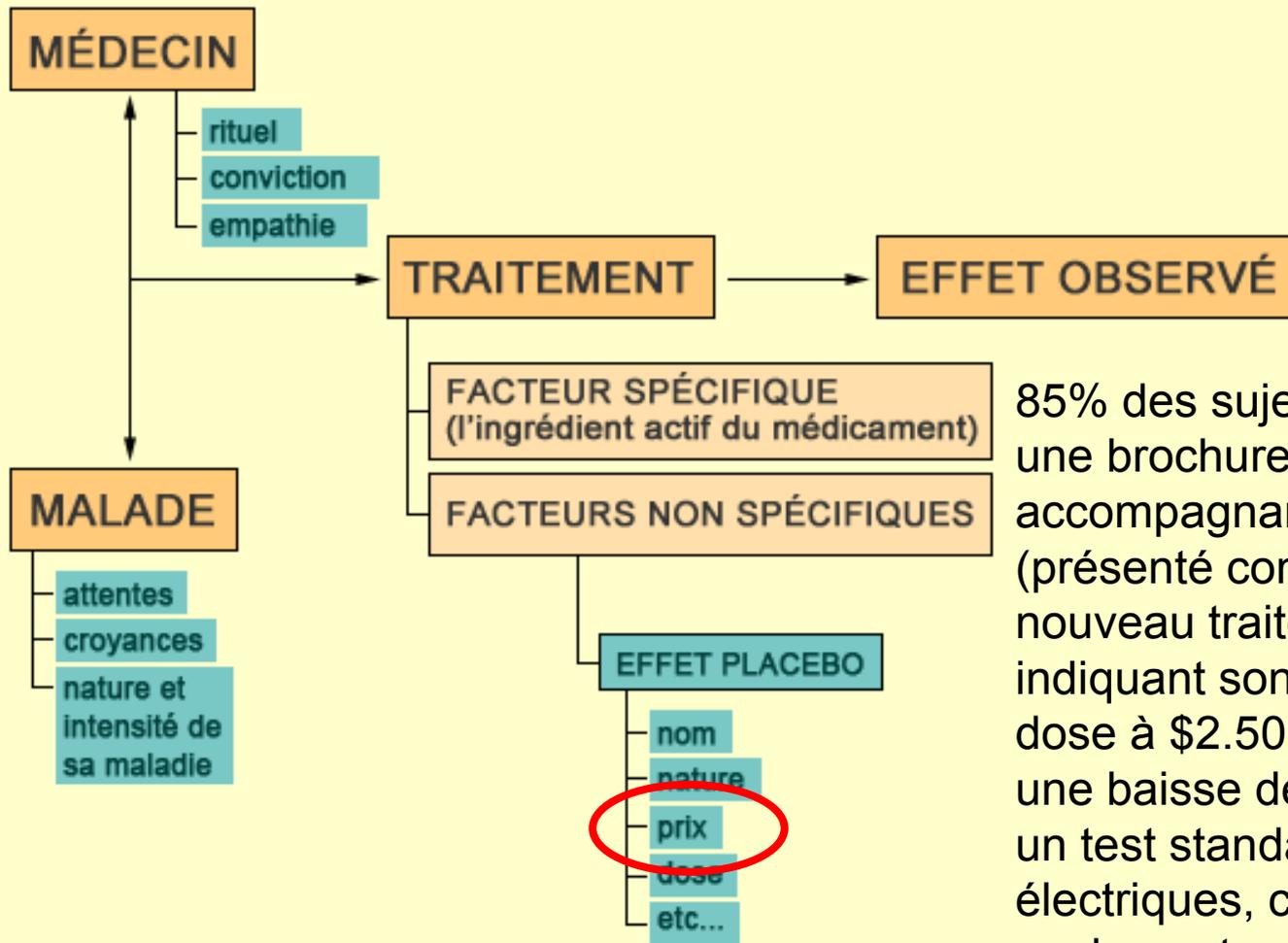


Un placebo présenté comme étant de la **morphine** soulage davantage la douleur qu'un placebo présenté comme de l'**aspirine**.



- Seringue et eau saline (morphine et guerre)
- Incision au genou (fausse opération)

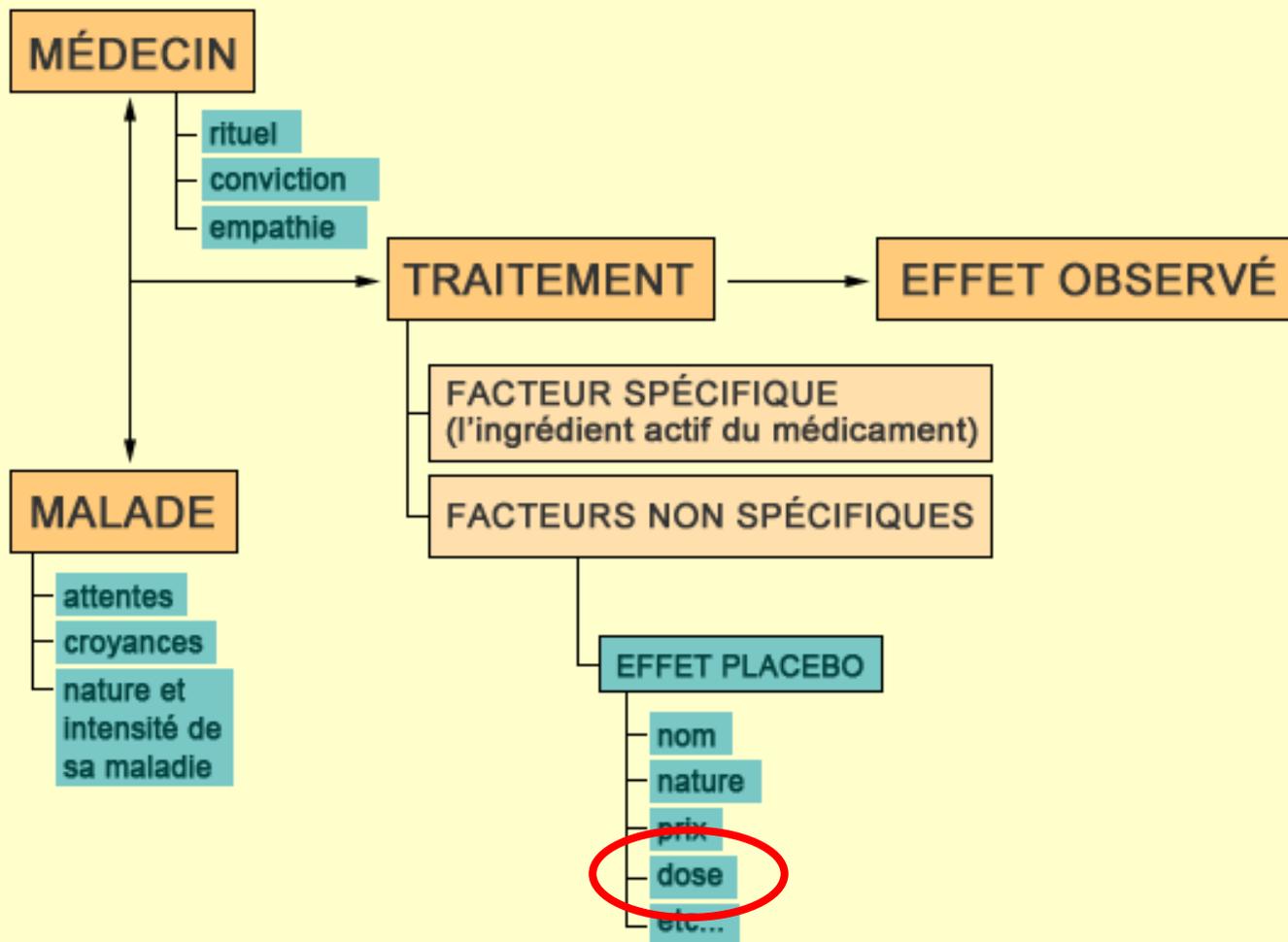
Des études ont montré que les **capsules** placebos sont plus efficaces que les **comprimés** placebos, et les **injections** placebos sont plus efficaces que les **pilules** placebos. L'ampleur de l'effet placebo semble donc s'accroître avec le caractère **invasif de l'intervention**.



85% des sujets ayant eu une brochure accompagnant le placebo (présenté comme un nouveau traitement) indiquant son coût par dose à \$2.50 ont rapporté une baisse de douleur à un test standard de chocs électriques, contre 61% seulement pour ceux dont la brochure estimait le coût d'une dose à \$0.10.

Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA. 2008 Mar 5;299(9):1016-7.

Cost of Treatment as a Placebo Effect in Psychopharmacology: Importance in the Context of Generic Drugs <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2015/v76n04/v76n0425.aspx>



Une étude désormais classique publiée par B. Blackwell en 1972 montre que **l'effet placebo se manifeste clairement chez le sujet sain**, en l'occurrence ici des étudiants en médecine. Ces 56 étudiants avaient accepté de se soumettre à une expérience qui portait, leur disait-on, sur les effets d'une prise unique d'une drogue stimulante ou sédative.

Les étudiants furent donc répartis en quatre groupes différents et l'on demanda au premier groupe de prendre **une pilule sédative bleue**, au second **deux pilules sédatives bleues**, au troisième **une pilule stimulante rose**, et au quatrième **deux pilules stimulantes roses**. Ce que les étudiants ignoraient, c'est qu'en réalité toutes les pilules étaient des placebos qui ne contenaient que des ingrédients inertes.

Or parmi les étudiants qui avaient reçu les placebos «sédatifs», plus des deux tiers rapportèrent se sentir somnolents, et ceux qui avaient pris deux de ces pilules bleues se sentaient plus somnolents que ceux qui n'en avaient pris qu'une seule. Et inversement, une large proportion des étudiants qui avaient pris les placebos «stimulants» rapportèrent se sentir moins fatigués.

En outre, environ le tiers des participants, tous groupes confondus, se plaignirent **d'effets secondaires** comme des maux de tête et des vertiges. Et encore une fois, l'effet ressenti était proportionnel à la **dose** de placebo reçu, c'est-à-dire plus sévère, chez ceux qui avaient reçu **deux** pilules. Seulement 3 des 56 étudiants affirmèrent n'avoir ressenti aucun effet appréciable suite à l'ingestion des pilules.

Quant à savoir **quel pourcentage des effets des médicaments actifs le placebo atteint-il généralement**, on parle en moyenne d'environ 55% des effets d'antalgiques comme l'aspirine ou la morphine. Dans le cas de la dépression, de nombreuses études sur les antidépresseurs tricycliques ont montré une efficacité du placebo d'environ 59 % de celui du médicament.

Les pourcentages pour les placebos aux traitements contre l'insomnie se situent également entre 55 et 60 %.

Dans une étude sur l'effet antalgique de la morphine, 75 % des patients ayant reçu cette substance ont dit ressentir une réduction de 50 % de leur douleur, tandis que 36 % de ceux qui avaient reçu un placebo ont dit avoir ressenti une diminution de la douleur qu'ils évaluaient eux aussi à 50%.

Ces résultats montrent par ailleurs un fait important, à savoir que si ce n'est pas tout le monde qui répond à l'effet placebo, **ce n'est pas non plus tout le monde qui répond au médicament actif !**

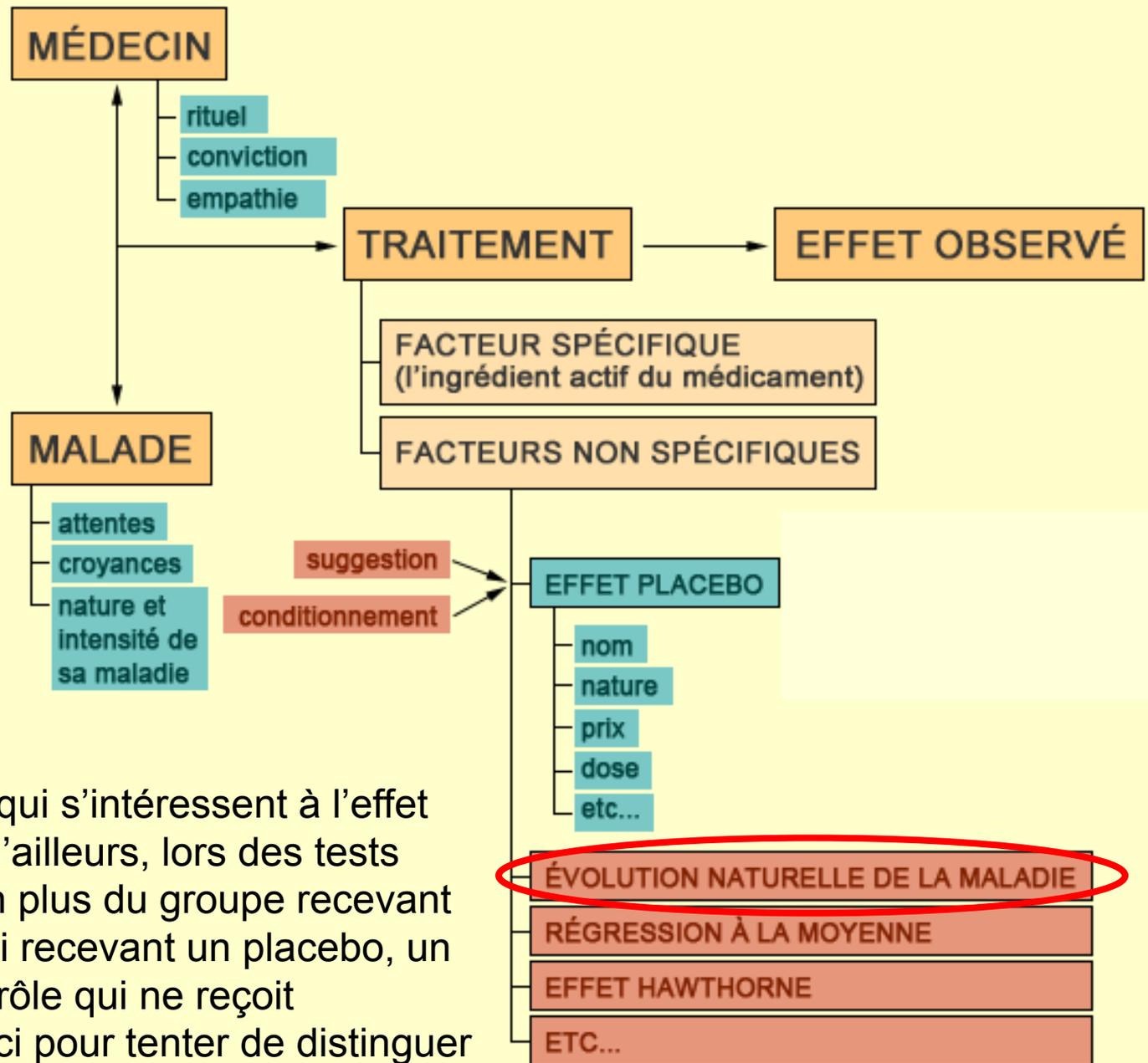
“Placebo effects can be as large as the effects of accepted drug treatments or larger, and can reduce disability and increase quality of life over a period of months or longer. In some cases, particularly in cardiovascular disease, adherence to placebo medication is associated with reduced mortality.”

- Wager & Atlas

Le corps réussit bien souvent à **se guérir lui-même si on lui laisse le temps.**

Ce phénomène d'auto-guérison peut donc aussi jouer, surtout si on lui laisse justement le temps nécessaire pour faire son œuvre.

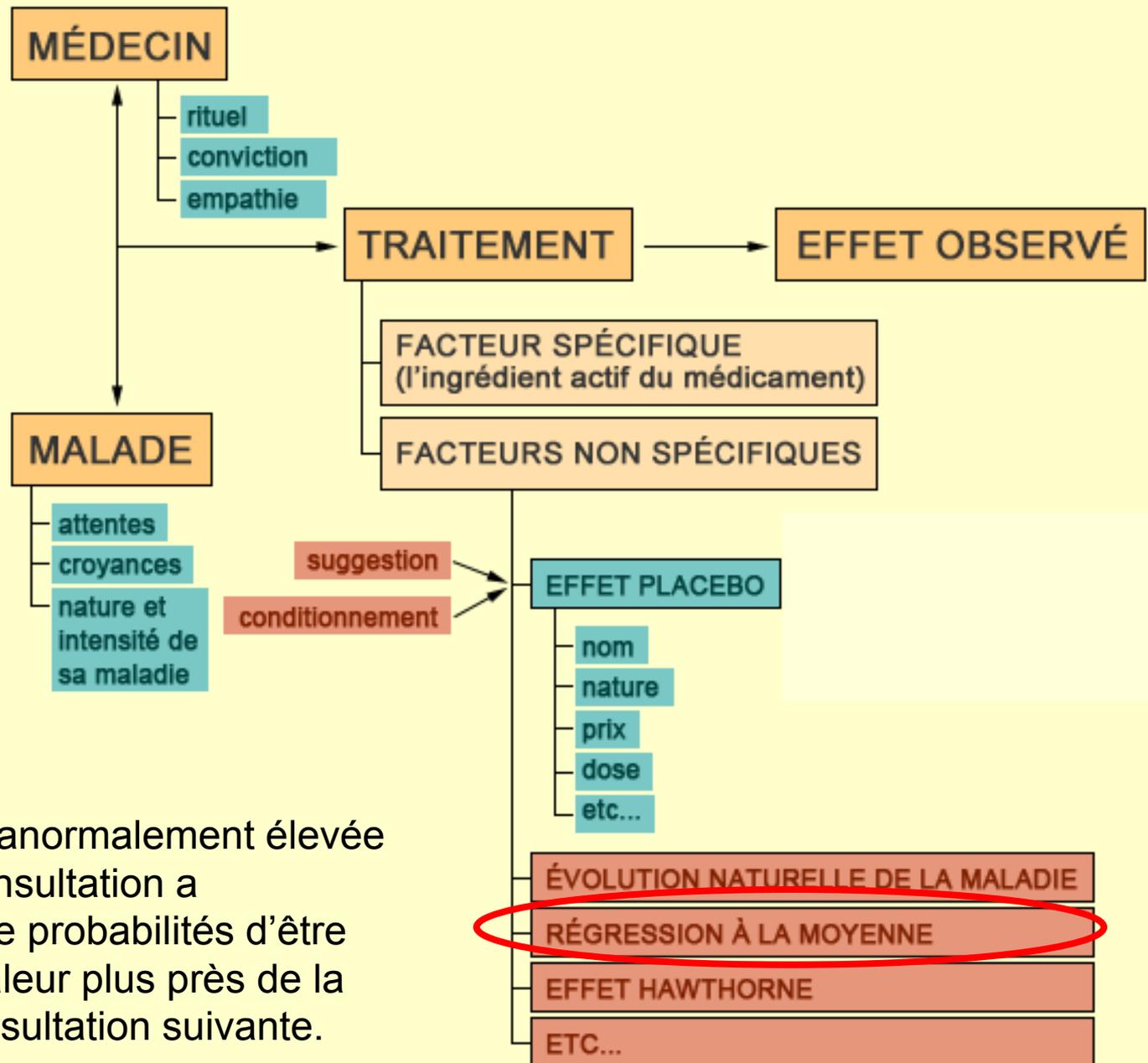
Plusieurs chercheurs qui s'intéressent à l'effet placebo préconisent d'ailleurs, lors des tests cliniques, de suivre en plus du groupe recevant le médicament et celui recevant un placebo, un troisième groupe contrôle qui ne reçoit **absolument rien**. Ceci pour tenter de distinguer l'évolution naturelle de la maladie du véritable effet placebo.

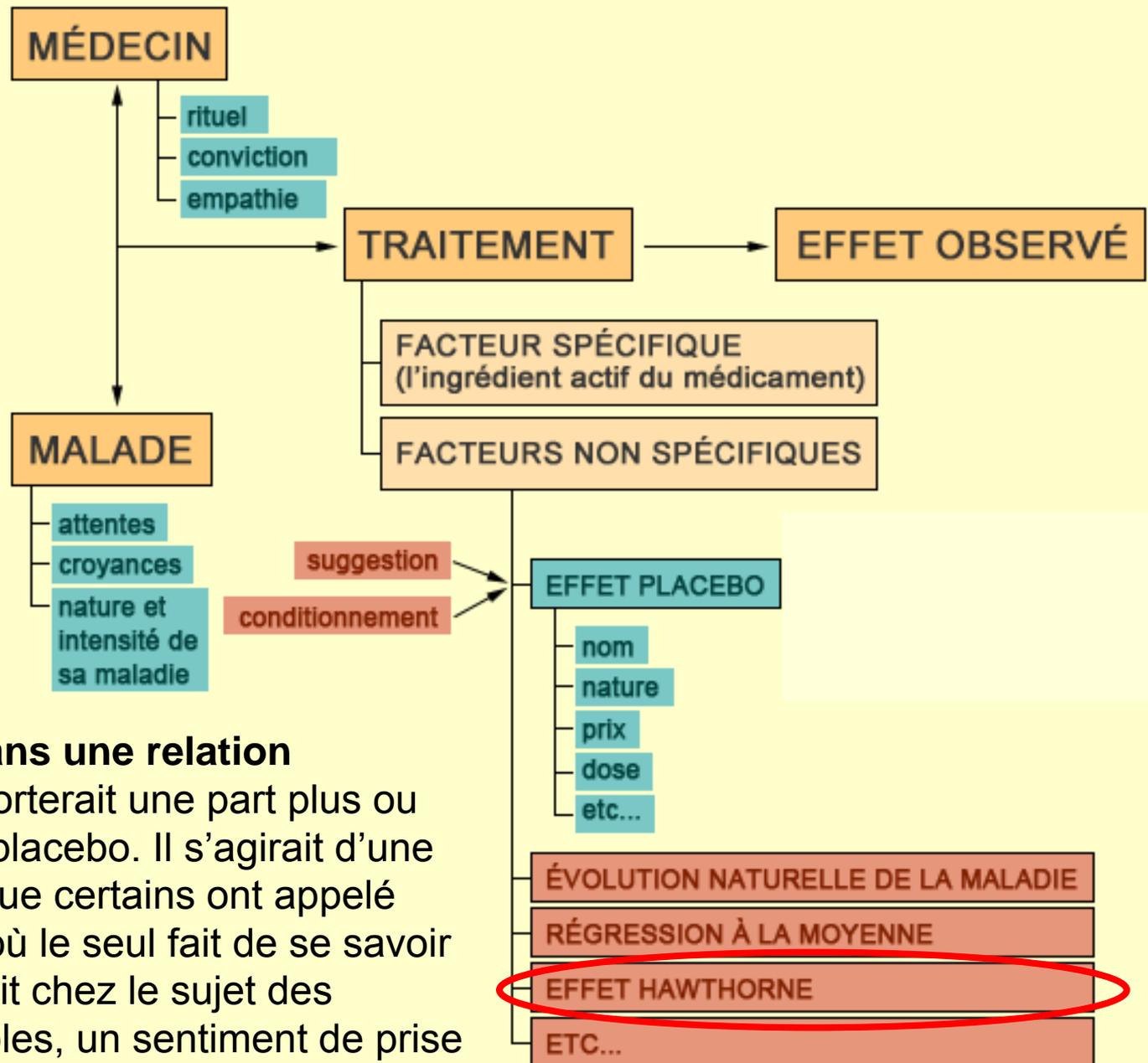


Les patients ont tendance à consulter le médecin dans des moments où leurs symptômes sont les plus gênants.

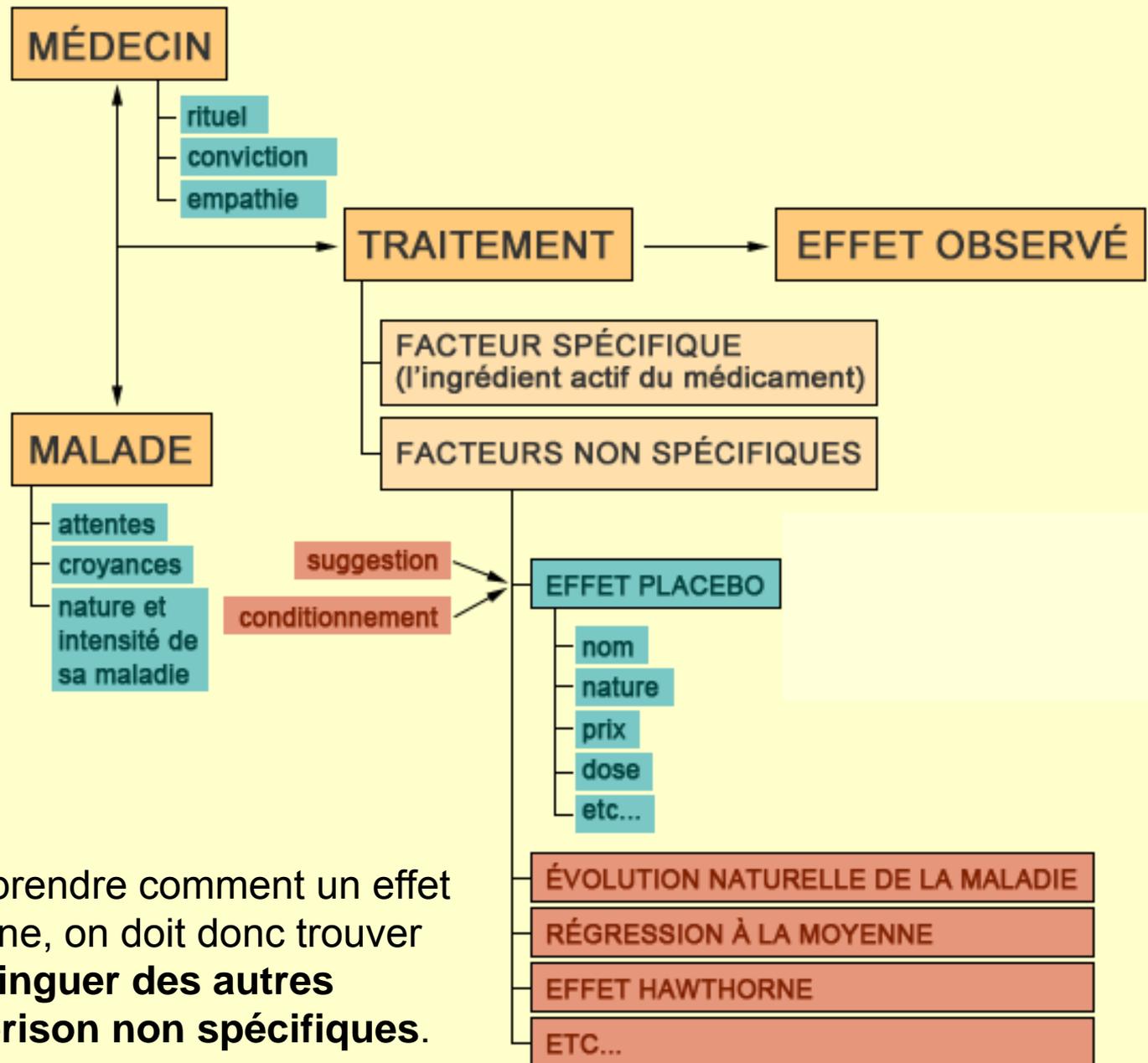
L'évolution la plus probable est alors le retour à des valeurs de base moyennes.

Une tension artérielle anormalement élevée lors de la première consultation a statistiquement plus de probabilités d'être redescendue à une valeur plus près de la normale lors de la consultation suivante.





Le seul fait d'être dans une relation thérapeutique comporterait une part plus ou moins grande d'effet placebo. Il s'agirait d'une manifestation de ce que certains ont appelé **«l'effet Hawthorne»**, où le seul fait de se savoir étudié ou écouté induit chez le sujet des changements favorables, un sentiment de prise en main qui améliore leur condition.

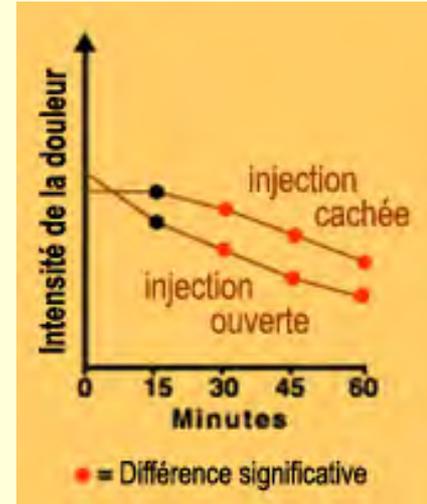


Si l'on veut comprendre comment un effet placebo fonctionne, on doit donc trouver comment **le distinguer des autres facteurs de guérison non spécifiques.**

Administration cachée versus ouverte de l'agent actif

Si par exemple un patient est sous perfusion intraveineuse, il est facile de lui **administrer un antidouleur à son insu**, puis de lui faire évaluer par un questionnaire le niveau subjectif de sa perception douloureuse.

On fait ensuite la même chose en lui administrant «**ouvertement**» **exactement la même dose de l'antidouleur**, c'est-à-dire que le médecin va lui faire une injection avec une seringue en expliquant au patient la nature et les effets escomptés du médicament.



Une auto-évaluation de la douleur moindre dans ce 2^e cas indique alors une composante non spécifique probablement attribuable à l'effet placebo.

Ces études montrent que les effets antalgiques sont beaucoup **moins efficaces avec l'administration cachée**.

Exactement les mêmes résultats ont été obtenus avec l'administration ouverte ou cachée de **l'anxiolytique diazépam** chez des patients ayant une **anxiété** importante à la suite d'une opération.

Il est donc possible d'étudier l'effet placebo sans même avoir recours à l'administration d'une pilule placebo.

Le phénomène des « placebos ouverts »

On dit ouvertement au patient qu'on lui donne une pilule de sucre trois fois par jour. Ils savent donc très bien qu'ils ne prennent aucun médicament actif, mais rapportent néanmoins une amélioration de leur condition !

→ Dans le documentaire The Power of Placebo, on voit une dame qui souffre du « bowel syndrome ».

Après avoir tout essayé, elle prend des placebos plusieurs fois par jour tout en sachant que ce sont des placebos et... a beaucoup moins de douleur !

Un phénomène semblable a été observé dès les années 1970 chez des héroïnomanes qui avaient découvert qu'en s'injectant simplement de l'eau quand ils manquaient d'héroïne, ils pouvaient soulager un peu de leurs symptômes de sevrage.

How Placebos Change the Patient's Brain,

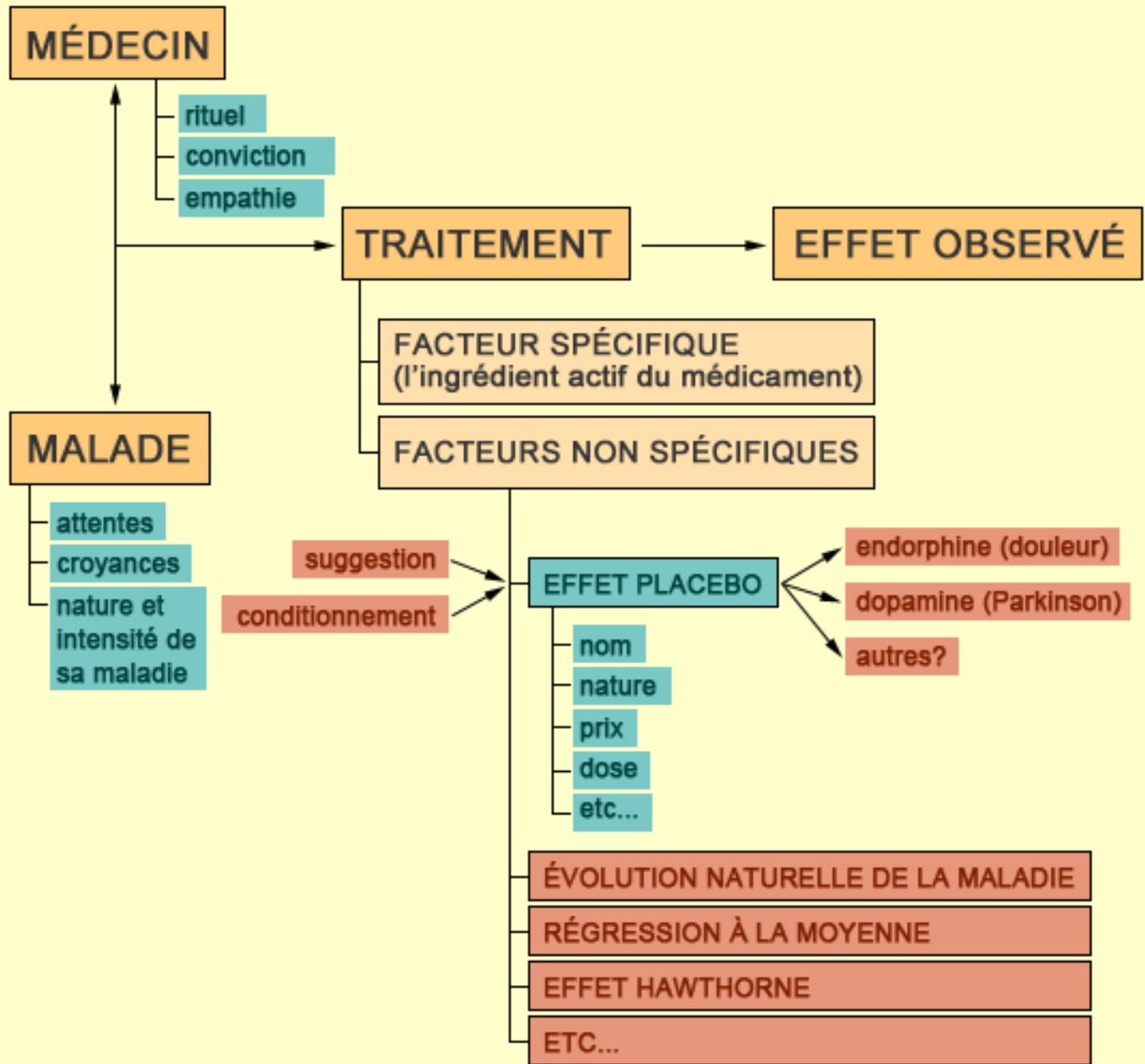
Fabrizio Benedetti, Elisa Carlino, and Antonella Pollo, 2011.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055515/>

Il n'existe pas UN effet placebo, **mais plusieurs effets placebos**, avec différents mécanismes qui se trouvent dans différents systèmes du corps humain et sont reliés à différents problèmes de santé. Par exemple :

- Les mécanismes cérébraux sous-jacents aux attentes, à l'anxiété et à la récompense sont tous impliqués dans différentes formes de placebos.
- Des phénomènes d'apprentissage comme le conditionnement pavlovien ou l'apprentissage social ou cognitif sont aussi impliqués.
- Et il y a des données qui montrent différentes variantes génétiques pour la réponse aux placebos.

Les deux modèles qui sont actuellement les plus productifs pour comprendre la neurobiologie de l'effet placebo sont ceux sur **la douleur** et sur **la maladie de Parkinson** où les réseaux neuronaux impliqués ont été identifiés.



Mécanismes possibles de l'effet placebo

Dans une étude pionnière publiée en 1978, **Jon Levine** a testé l'implication des endorphines lorsque l'effet placebo atténue une douleur subséquente à l'extraction de molaires.

Donner une injection de solution saline (donc un placebo) à un patient en lui disant qu'il s'agit d'un médicament antidouleur est alors, pour certains patients, aussi efficace qu'une dose de 6 à 8 milligrammes de morphine.

Mais si on donne ensuite à ces patients « placebo répondeurs » un antagoniste spécifique de la morphine appelé naloxone, qui bloque donc également l'effet de nos propres morphines endogènes, celui-ci augmente significativement la douleur de ces patients.

Alors que la même dose de naloxone ne cause **aucune douleur additionnelle aux patients qui n'avaient pas répondu à l'effet placebo.**

Mais comme rien ne reste simple longtemps avec le cerveau, Richard Gracely montrait, en 1982, que l'effet antalgique d'un placebo peut exister même après l'inhibition des endorphines par la naloxone.

La même année, Priscilla Grevert démontrait quant à elle que la naloxone n'a aucun effet significatif sur les douleurs ischémiques expérimentales (par manque de sang, et donc d'oxygène).

Mais comme rien ne reste simple longtemps avec le cerveau, Richard Gracely montrait, en 1982, que l'effet antalgique d'un placebo peut exister même après l'inhibition des endorphines par la naloxone.

D'où l'idée que l'effet placebo pourrait être régi à la fois par des mécanismes **endorphiniques** et **non endorphiniques**.

Certains pensent que l'effet placebo centré sur les attentes serait causée par les endorphines,

mais que l'effet placebo plus issu d'un conditionnement pourrait dépendre d'autres mécanismes.

Bleu : régions associées à la douleur (baisse d'activité avec placebo)

Rouge : régions associées à l'évaluation du contexte, aux attentes (augmentation d'activité avec placebo)

On observe une activation du **circuit de la récompense** lors de fortes réponses placebos, avec augmentation de libération de **dopamine** dans le **noyau accumbens**.

Cela suggère un rôle possible de ces structures dans la motivation nécessaire à l'effet placebo.

L'implication du **cortex frontal**, également fréquemment rapporté, pourrait pour sa part contribuer au rappel de l'administration du placebo et au renforcement des attentes positives à son endroit.

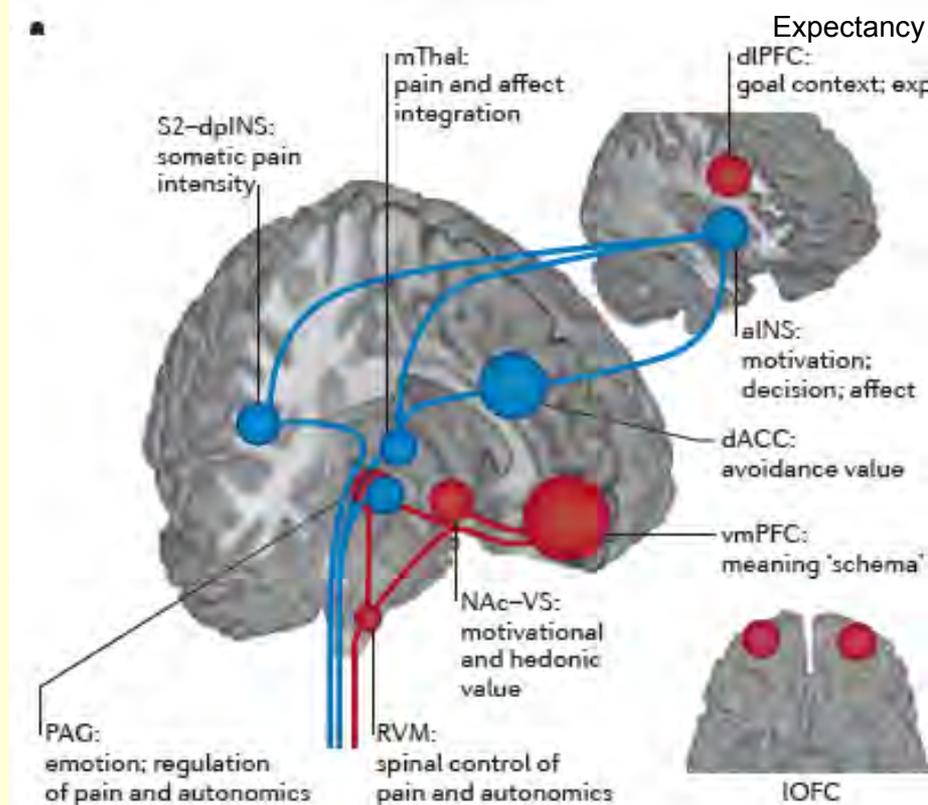


Figure 3 | The neurophysiology of placebo analgesia. a | An overview of the brain regions involved in the placebo effects on pain and their potential functions in this context. The areas shown in blue respond to painful stimuli and, on that basis, are expected to show reduced responses to pain after placebo treatment. These areas include the medial thalamus (mThal), anterior insula (aINS), dorsal anterior cingulate cortex (dACC), periaqueductal grey (PAG) and secondary somatosensory cortex–dorsal posterior insula (S2–dpINS). Areas shown in red are associated with increases in response to placebo treatment (either before or during painful stimulation), and activity in these regions is thought to be involved with the maintenance of context information and the generation of placebo-related expectations and appraisals. They include the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), dorsolateral PFC (dIPFC), lateral orbitofrontal cortex (IOFC), nucleus accumbens–ventral striatum (NAc–VS), PAG and rostroventral medulla (RVM). Some regions, including the PAG and dACC, show different effects depending on the study and timing relative to painful stimulation. b | Results from

Les régions cérébrales impliquées dans ces phénomènes font donc partie du circuit typiquement impliqué dans la **motivation** et la **recherche de gratification**.

Comme ces structures **activent aussi des voies inhibitrices descendantes de la douleur** dans la moelle épinière, la réponse placebo semble bien être un cas typique de contrôle « de haut en bas » (« top down »).

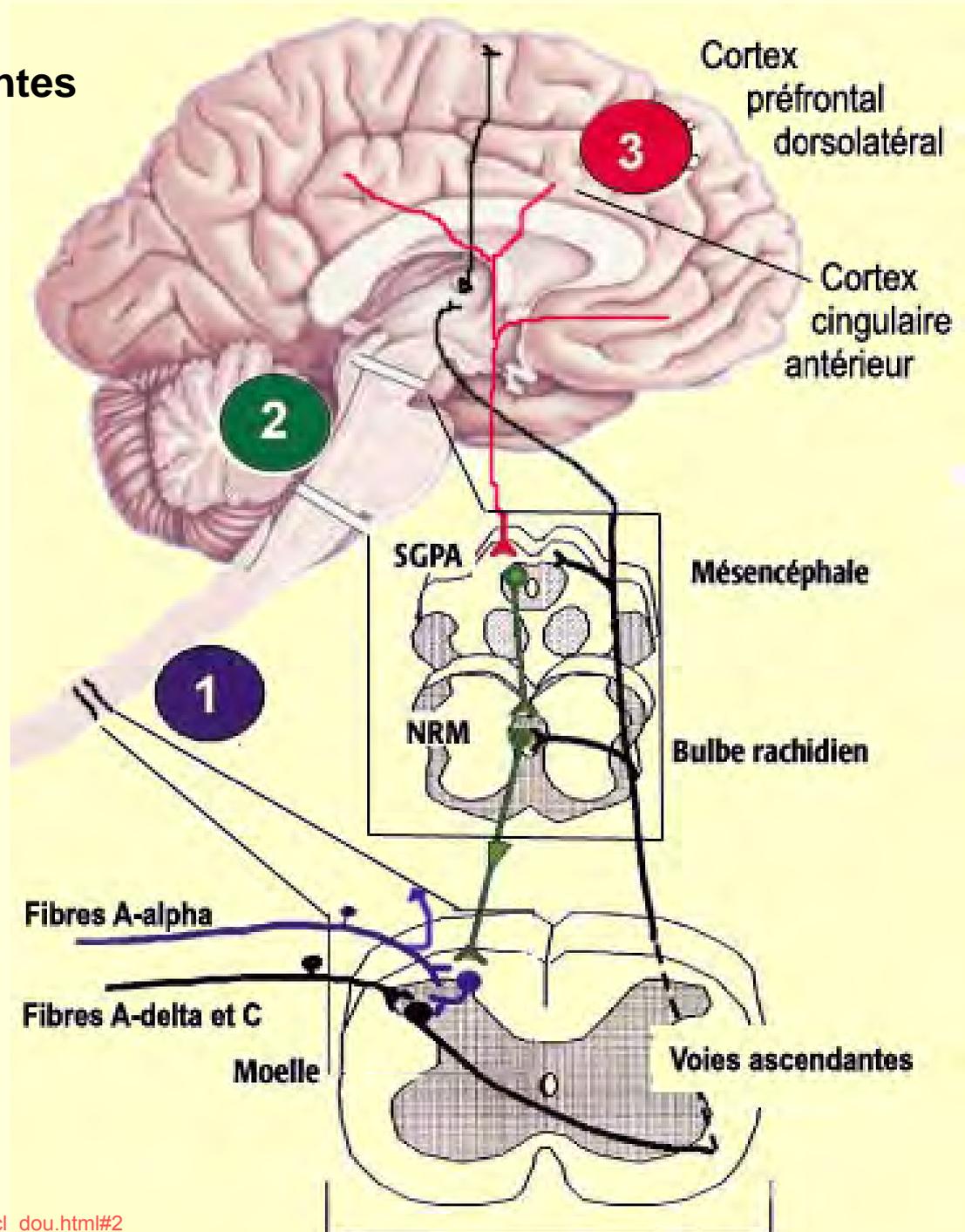
Les patients dont la pathologie affecte les centres supérieurs, comme le cortex préfrontal dans le cas de la "maladie d'Alzheimer", semblent d'ailleurs moins sensibles à l'effet placebo.

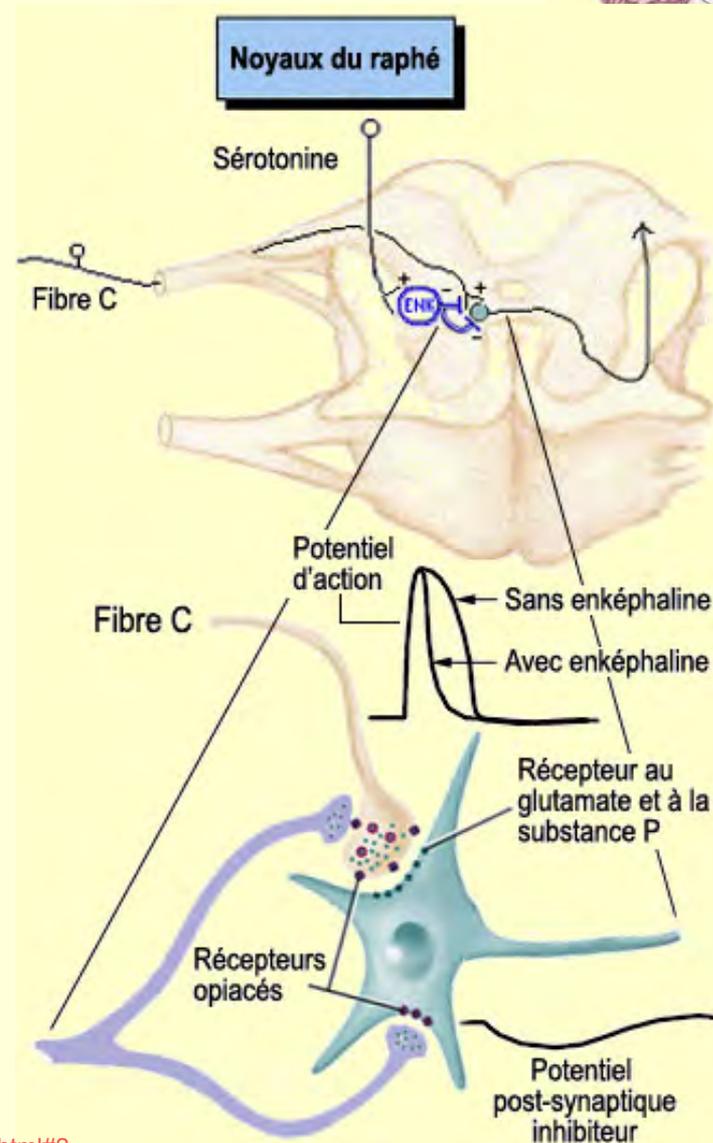
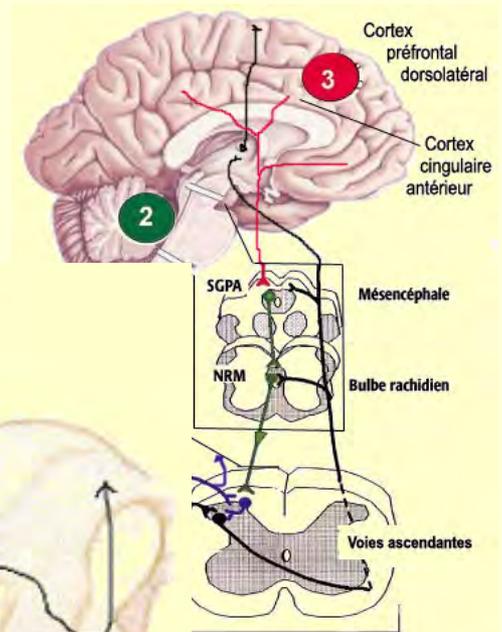
Voies inhibitrices descendantes de la douleur

En **rouge** : les contrôles descendants d'origine supraspinale (ou centrale) associés à des facteurs psychologiques

En **vert** : les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives

En **mauve** : les contrôles segmentaires d'origine périphérique non douloureuse





Les interneurones (en **mauve**) utilisent le neurotransmetteur **enképhaline** pour inhiber de deux façons le neurone de projection (en **vert**).

Placebo Research Update with Fabrizio Benedetti (BSP 127)

March 01, 2016

http://brainsciencepodcast.com/bsp/2016/127-benedetti?utm_source=All+Newsletters&utm_campaign=bf6661ae29-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_92424be05a-bf6661ae29-80066673

Il y a au moins deux mécanismes derrière la réduction de la douleur avec un placebo : l'un implique les **opioïdes** endogènes et l'autre les **cannabinoïdes** endogènes (nos substances analogues au THC).

Il y a aussi **plusieurs voies métaboliques** connues pour la réduction par effet placebo des maux de tête causés par la haute altitude.

→ Si l'on conditionne un patient à recevoir pendant 4 jours des **opioïdes** et que le 5^e jour on leur donne un placebo, le mécanisme impliqué dans le soulagement de la douleur évoqué par le patient sera celui des **opiacés endogènes (endorphines...)**.

→ Si l'on conditionne un patient à recevoir pendant 4 jours des analgésiques à base de **cannabinoïdes** et que le 5^e jour on leur donne un placebo, le mécanisme impliqué dans le soulagement de la douleur évoqué par le patient sera celui des **endocannabinoïdes**.

Outre la douleur, la **maladie de Parkinson** (causée par un manque d'un neurotransmetteur, la dopamine) est une autre affection particulièrement sensible à l'effet placebo.

Or plusieurs études ont montré que l'administration d'un placebo active les neurones encore capables de sécréter de la dopamine, en particulier dans le **striatum**, associé à la motricité (presque comme lors des traitement avec la L-DOPA, un précurseur de la dopamine).

Rappelons que le système dopaminergique est aussi très important pour les mécanismes de **récompense** du cerveau humain et jouerait vraisemblablement un rôle dans les **attentes** de soulagement suscitées par l'administration du placebo au malade.

- Toujours dans le même documentaire, il faut voir la séquence avec le monsieur souffrant de **Parkinson** qui va mieux à partir du moment où on crée une attente qu'il peut avoir « de bonnes chances » de tomber dans la cohorte qui reçoit le traitement (alors que tout le monde reçoit des placebos...)
- L'analogie avec l'enfant et le cadeau convoité à Noël

Dépression et traitements placebos

Une étude de Irving Kirsch (qui est dans le documentaire) démontrant qu'avec les antidépresseurs, 75% des gens souffrant de dépression (« mild ») vont mieux,

mais qu'on peut obtenir ce même taux de 75 % avec des pilules placebos !

En 2000, une autre méta-analyse de résultats déjà publiés trouvait une réduction de 30% des tentatives de suicide dans les groupes placebos comparé au 40% de réduction des groupes ayant reçu un véritable antidépresseur.

Toujours en analysant plusieurs études, Kirsch et son équipe ont montré en 2008 que 12 semaines après un traitement de 6 à 8 semaines, 93% des patients traités aux antidépresseurs se portaient toujours bien, mais 79% des patients déprimés ayant reçu un placebo aussi.

On note cependant que l'efficacité des antidépresseurs semble se démarquer davantage de l'effet placebo plus la dépression est profonde.

L'effet nocebo

Dans une étude de 2007 effectuée à l'Université de Turin, en Italie, les hommes qui prenaient un **médicament pour la prostate** et étaient informés que des dysfonctions érectiles et une baisse de la libido étaient des effets secondaires possibles ont été trois fois plus nombreux à rapporter ces effets secondaires que les hommes à qui on n'en n'avait pas fait mention.

Dans les années 1960, alors que les contraintes éthiques étaient moins élaborées qu'aujourd'hui, on donna à des patients de l'eau sucrée en leur disant que ça allait les faire vomir. Résultat : 80% des patients vomirent effectivement.

Autre exemple typique d'effet nocebo : une personne ressent des douleurs abdominales dans les minutes qui suivent l'absorption d'un remède susceptible d'en provoquer, alors même que la molécule active n'a pas encore été absorbée dans le sang !

Encore une autre manifestation bien connue de l'effet nocebo : **l'anticipation d'une douleur augmente sa magnitude**. Des expériences ont montré que cette appréhension provoquait l'augmentation cérébrale de cholecystokinine, un neuropeptide reconnu pour faciliter la transmission des sensations douloureuses. D'ailleurs, quand on injecte à des patients un bloqueur de la cholecystokinine, l'effet nocebo douloureux disparaît.

« **Placebo** treatments can also affect hormonal responses that are mediated via forebrain control of hypothalamus–pituitary–hormone systems.

Nocebo suggestions that a treatment will increase pain can increase peripheral **cortisol** levels in humans »

- Wager & Atlas

En guise de conclusion...

Nicholas Humphrey a élaboré une théorie permettant d'expliquer **l'origine évolutive de l'effet placebo**.

Humphrey rappelle d'abord que nombre de symptômes désagréables dont nous voudrions nous débarrasser sont en réalité des défenses contre des menaces encore plus grandes pour l'organisme. Et la douleur en est l'exemple le plus évident, sa principale fonction étant de nous signaler une blessure pour nous inciter à nous immobiliser et ainsi favoriser la guérison. Les rares individus qui ne ressentent pas la douleur sont là pour nous rappeler l'importance de celle-ci.

Et on pourrait dire la même chose d'autres symptômes comme la fièvre, par exemple, qui est une réponse du corps favorisant l'élimination des bactéries ou des virus par élévation de la température. Ou de toute réponse immunitaire, qui produit par exemple de l'inflammation.

Or ces réponses adaptatives souvent complexes ont inévitablement un coût pour l'organisme. Un coût qui peut, dans certaines circonstances, s'avérer trop élevé pour les bénéfices espérés. La douleur ressentie à la suite d'une foulure de cheville est-elle toujours la meilleure chose qui puisse vous arriver ? Probablement si vous étiez en train de prendre une simple marche de santé. Mais sans doute pas si vous êtes poursuivi par un lion affamé ! Mieux vaut alors supprimer temporairement la douleur paralysante (ce que fait très bien notre système antidouleur naturel), quitte à empirer la blessure, et tenter de fuir, plutôt que de servir de repas au félin.

La même question se pose lors d'une infection : est-ce le bon moment de déclencher une réponse immunitaire coûteuse, ou devrait-on garder ses énergies au cas où quelque chose de plus sérieux encore arriverait ? Si vous êtes en sécurité à la maison et que vous avez du temps de convalescence devant vous, alors oui, il est probablement préférable d'y mettre le paquet pour combattre le virus. Mais peut-être pas si vous êtes dans un environnement incertain où d'autres dangers peuvent surgir. La question cruciale est donc toujours quelque chose comme : que va-t-il se passer ensuite ?

Et l'idée de Humphrey consiste à dire que si l'individu est convaincu que de bonnes conditions seront réunies pour l'avenir, alors il peut baisser la garde et allouer toutes les ressources dont dispose son corps pour l'auto-guérison. Et par extension, **Humphrey pense que toute condition qui contribue à nous procurer cette tranquillité d'esprit va nous amener à allouer beaucoup de ressources à notre guérison.**

D'où l'importance de la relation médecin – patient si souvent rapportée pour l'effet placebo viendrait du fait que nous sommes une espèce hautement sociale. En effet, l'expérience personnelle est trop restreinte pour être la meilleure source de connaissance quand on dispose d'un **langage** qui nous donne accès à l'expérience de tous les autres. Cette « permission extérieure », comme l'appelle Humphrey, est la plus susceptible de nous convaincre que les conditions sont réunies pour allouer toutes nos ressources à la guérison.