52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Effets placebo et nocebo dans le traitement de la douleur

J. Bruxelle

CETD – Hôpital Cochin – Tarnier, 89 Rue d'Assas, 75006 Paris

Email : jean.bruxelle@cch.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le placebo peut induire des effets analgésiques (effet placebo) voire des effets hyperalgésiques (effet nocebo).
- Dans les essais cliniques contrôlés, l'effet placebo mime souvent les propriétés pharmacologiques de la substance tant pour l'intensité et la cinétique des effets antalgiques que pour la survenue des effets secondaires.
- L'effet analgésique placebo est induit par des variables psychologiques impliquant notamment des attentes d'efficacité, des mécanismes de conditionnement du patient et une réduction de l'anxiété situationnelle.
- Cet effet analgésique est principalement médié par des systèmes opioïdes endogènes et antagonisé dans certaines circonstances par des systèmes cholécystokininergiques.
- L'effet placebo s'accompagne de l'activation de structures cérébrales participant à des circuits neuronaux impliqués dans l'activation de contrôles inhibiteurs descendants s'exerçant au niveau médullaire.
- L'effet hyperalgésique nocebo est médié par l'anxiété qui active le système cholécystokininergique facilitant la transmission des influx algogènes.
- L'importance des facteurs psychologiques mis en jeu chez le patient et le médecin lors de la prescription d'un médicament explique le recours à des essais randomisés en double aveugle versus placebo pour objectiver les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques spécifiques d'une nouvelle molécule.
- Les effets spécifiques d'un traitement peuvent être potentialisés en mettant à profit les effets non spécifiques placebo notamment par une relation médecin-patient de qualité par la prise en compte des expériences antérieures,des croyances et attentes du patient ainsi que par des suggestions d'efficacité pour le traitement prescrit.

INTRODUCTION

Même si le terme de placebo, signifiant étymologiquement « je plairai », a été mentionné pour la première fois en 1811 dans le Hopper's Medical Dictionnary comme une médication donnée pour plaire à un patient souhaitant absolument qu'un traitement lui soit administré, ce n'est qu'en 1946, à l'occasion des Cornell Conferences on Therapy, que la communauté médicale a réellement commencé à s'intéresser aux effets thérapeutiques potentiels d'un placebo. Cet intérêt renouvelé pour l'effet placebo résultait tant de la nécessité d'objectiver et de quantifier les propriétés pharmacologiques spécifiques de médicaments existants ou à venir, que du souhait des autorités de santé publiques d'avoir la preuve que les nouveaux médicaments étaient efficaces et bien tolérés pour autoriser leur mise sur le marché et d'accepter leur remboursement dans le cadre des assurances sociales en fonction de leur réel intérêt thérapeutique.

C'est ainsi que progressivement naquit en 20-25 ans la méthodologie des essais cliniques randomisés réalisés en simple puis en double aveugle comparant toute nouvelle molécule à un placebo ou à une autre molécule active.

Ce chapitre concernera exclusivement les effets placebo et nocebo observés dans le traitement de la douleur. Après les définitions du placebo, du nocebo, des effets placebo et nocebo et la manière d'évaluer ces effets, seront abordés successivement les caractéristiques pharmacologiques de ces effets, les déterminants psychologiques et les mécanismes neurobiologiques sous-tendant ces effets. Enfin seront envisagées les implications de ces effets dans l'évaluation des antalgiques et la pratique clinique.

DEFINITIONS

Placebo

La définition de Shapiro [1] la plus souvent citée définit le placebo comme « tout procédé thérapeutique (ou composante d'un procédé thérapeutique) donné intentionnellement à un patient pour avoir un effet sur un syndrome ou un symptôme sans que ce procédé ait objectivement une activité spécifique pour la condition traitée ». Ce concept de placebo peut être élargi à toute procédure thérapeutique qu'elle qu'en soit la nature (médicamenteuse, chirurgicale, physique, psychologique…) dénuée d'action spécifique sur la pathologie pour laquelle elle serait prescrite.

Dans le domaine du médicament deux types de placebo peuvent être distingués :

- le placebo pur est une forme médicamenteuse ne contenant aucun principe pharmacologiquement actif (lactose, sérum physiologique) ;
- le placebo impur est un médicament actif dont les propriétés pharmacologiques n'influencent pas les mécanismes pathologiques de la maladie traitée.

Effet placebo

Il correspond aux effets psycho-physiologiques induits chez un patient par la prescription d'un placebo. Ces effets peuvent ne pas influencer l'état du patient (sujet placebo non répondeur) ou l'améliorer (sujet placebo répondeur) ou l'aggraver (sujet nocebo répondeur). Étant donné que tout traitement (placebo ou non) est prescrit à un patient avec l'intention de le guérir ou de le soulager, tout acte thérapeutique comporte toujours un effet placebo qui se surajoute aux éventuels spécifiques du procédé prescrit (effets pharmacologiques du médicament).

Nocebo

Ce terme signifiant « je nuirai », il n'est pas concevable dans la pratique médicale, qui obéit au principe éthique de bienfaisance, qu'un médecin prescrive intentionnellement à un patient un traitement pouvant aggraver son symptôme ou sa pathologie.

Effet nocebo

Cet effet correspond à l'aggravation du symptôme ou de la pathologie pour lequel un traitement a été prescrit. Il peut être observé aussi bien après administration d'un placebo que d'un traitement actif. Cet effet ne doit pas être confondu avec les effets secondaires d'un placebo ou d'un traitement actif, qui peuvent interférer positivement ou négativement sur l'évolution de la variable clinique traitée.

EVALUATION DES EFFETS PLACEBO ET NOCEBO

L'évolution de la douleur d'un patient dépend tant de l'évolution spontanée de sa pathologie que des effets du traitement qui lui est administré. De ce fait, l'effet placebo nécessite pour son évaluation au moins deux groupes de patients, l'un recevant le procédé placebo, l'autre évoluant spontanément sans traitement En l'absence de groupe témoin sans traitement, il pourrait être conclu à tort que le placebo a un effet analgésique (en cas d'amélioration spontanée de la douleur) ou un effet nul ou proalgique en cas d'aggravation spontanée.
Pour des raisons éthiques ne permettant pas de laisser souffrir des patients sans aucun traitement, l'effet placebo pur n'a pu être individualisé et en partie évalué que :

- dans certaines douleurs expérimentales induites par des stimuli chimiques ou physiques ;
- dans des douleurs aiguës postopératoires en comparant les effets différents d'antalgiques administrés à l'insu ou non du patient ;
- dans des douleurs chroniques en comparant sur une période de temps donnée des groupes de patients traités versus des groupes de patients en attente de traitement, tout en sachant que l'espoir de recevoir bientôt un traitement actif peut

par le biais de composantes cognitivo-émotionnelles, modifier l'évolution spontanée de la douleur.

La plupart des essais thérapeutiques publiés depuis 40 ans analyse seulement les différences d'évolution observées dans des groupes de patients recevant ou le placebo ou la molécule testée (verum). Il doit donc être souligné que l'évolution des patients sous placebo ne peut être assimilée à un pur effet placebo mais est la résultante algébrique de l'évolution spontanée de la pathologie et de l'effet placebo.

CARACTÉRISTIQUES DE L'EFFET PLACEBO

Bien que le placebo ne possède pas intrinsèquement d'action pharmacologique, son administration va induire des effets qui vont souvent mimer les propriétés pharmacologiques de la substance ou de la procédure thérapeutique utilisée tant pour l'intensité et la cinétique des effets antalgiques que pour la survenue d'éventuels effets secondaires.

Efficacité analgésique du placebo

D'après les données de 15 essais contrôlés incluant 1082 patients algiques ayant reçu un placebo, Beecher [2] constate que le placebo peut induire un soulagement satisfaisant chez 35% des patients avec des pourcentages de patients soulagés variant de 15 à 53% selon la pathologie traitée et la procédure placebo prescrite.

La puissance antalgique du placebo paraît souvent proportionnelle à l'efficacité de la molécule de référence testée : ainsi, dans plusieurs essais ayant évalué en double insu plusieurs antalgiques dont la morphine et l'aspirine versus placebo, Evans [3] constate que l'effet placebo est souvent égal à 50% de l'effet du médicament testé.

Une relation dose-effet est vérifiée pour le placebo : deux comprimés placebo se révèlent en général plus antalgiques qu'un seul. Ainsi, dans de nombreux essais cliniques recourant à des techniques de titration ou d'administration itérative autocontrôlée (PCA), l'augmentation progressive des doses de placebo se révèle induire un effet antalgique croissant.

Cinétique des effets analgésiques du placebo

Le placebo mime le plus souvent le médicament de référence tant pour le délai d'apparition, le pic d'activité et la durée des effets antalgiques. Il est ainsi souvent constaté dans les essais comparatifs concernant une douleur aigüe une période initiale de 10 à 20 min où la diminution de la douleur est identique entre placebo et verum, alors que la concentration minimale efficace du verum dans le sang n'est pas encore atteinte. Cet effet antalgique initial dû à l'effet placebo de l'administration a été confirmé par une étude montrant que l'injection de différents antalgiques à l'insu du patient se traduisait par un effet antalgique plus tardif que celui observé après injection effectuée à la vue du patient [4].

Ces similitudes dans la cinétique des effets sont retrouvées tant pour la voie orale, parentérale, péridurale que pour la neurostimulation électrique transcutanée.
La durée des effets antalgiques du procédé placebo peut se prolonger avec l'administration répétée du traitement, voire persister plusieurs semaines ou mois au-delà de son arrêt [5, 6]. Ses effets peuvent aussi s'épuiser de la même manière que le procédé ou médicament actif avec lequel il est comparé.
La plupart des caractéristiques cinétiques de l'effet placebo dépend en fait des informations, des suggestions, de la conviction, des attentes que le médecin communique à son patient lors de la prescription du traitement.

Effets indésirables du placebo

Dans la mesure où lors d'un essai clinique, le patient reçoit toujours des informations nécessaires pour son consentement éclairé, et se retrouve averti des éventuels effets secondaires induits par la molécule testée, de nombreux patients sous placebo vont présenter les mêmes effets indésirables (somnolence, céphalées, nausées, vertiges, gastralgies, rashs, prise de poids ...) avec une fréquence cependant moindre qu'avec la molécule testée.

De même, tout patient ayant présenté antérieurement des effets secondaires avec un médicament aura ultérieurement de fortes probabilités d'avoir de nouveau ces effets indésirables même si on lui administre du placebo à la place du médicament concerné, qu'il croit recevoir [7].

DÉTERMINANTS PSYCHOLOGIQUES DE L'EFFET PLACEBO

Des nombreuses études cliniques et expérimentales réalisées durant ces 50 dernières années ont suggéré l'implication de différents facteurs psychologiques à l'origine de l'effet placebo.

La personnalité du patient

Plusieurs études prospectives comportant une évaluation du profil de personnalité avant l'administration d'un placebo n'ont pas permis de caractériser un profil de patient placebo-répondeur. Si, dans l'étude de Lasagna et al. [8], 14% des patients se révèlent des placebo-répondeurs constants, 31% des placebo non-répondeurs constants, il existe une majorité de sujets (55%) pouvant répondre occasionnellement au placebo à différents moments de leur maladie. Ce pourcentage élevé de placebo-répondeurs intermittents apparaît indiquer que la réponse au placebo dépend plus de facteurs situationnels que d'une prédisposition individuelle et que tout patient peut devenir placebo-répondeur à un moment ou à un autre en fonction des circonstances.

L'état d'anxiété

L'analgésie placebo a souvent été attribuée à la réduction de l'anxiété. Toute relation, tout acte thérapeutique modifient l'état cognitif et émotionnel d'un patient par les explications données par le médecin sur la maladie, la douleur, leur évolution prévisible ainsi que par le soutien, les réassurances et le traitement délivré au patient.

La réduction secondaire de l'anxiété ainsi procurée peut minorer la perception des messages algogènes dans la mesure où le patient portera une moindre attention à ses symptômes et leur attribuera une signification moins menaçante. De plus, le fait d'être moins anxieux peut réduire les réponses musculaires (tension musculaire) et neurovégétatives (hypertonie sympathique) qui peuvent être des facteurs d'amplification ou d'entretien des messages algogènes au niveau somatique.

A ce jour, seules des études expérimentales étayent le rôle de l'anxiété. Chez des sujets soumis à une douleur ischémique par garrot, le placebo permet une meilleure tolérance du garrot quand son administration s'accompagne d'une diminution de l'anxiété situationnelle [9]. Dans d'autres conditions expérimentales, une diminution de la composante affective de la perception de la douleur est observée après administration du placebo [10].

Récemment, une étude clinique menée chez des patients souffrant de côlon irritable constatait une diminution de l'anxiété situationnelle après administration du placebo [11]. En imagerie fonctionnelle cérébrale, une réduction d'activité des aires cérébrales impliquées dans l'anxiété est observée chez des patients présentant un effet placebo [12].

Cependant, ces études ne peuvent déterminer si la réduction de l'anxiété est cause ou conséquence de l 'hypoalgésie induite par le placebo.

Facteurs cognitifs

Attentes de soulagement

Les attentes positives ou négatives du patient vis-à-vis du traitement proposé influencent directement les résultats thérapeutiques.

Les meilleurs résultats sont en général obtenus avec des patients ayant un désir de soulagement ou des attentes d'efficacité avant même de commencer le traitement [13]. Cela explique sans doute la meilleure efficacité du placebo constatée dans la douleur aigüe que dans la douleur chronique où l'espoir de soulagement s'amenuise au fil des nombreux traitements proposés [14].

Cette attente de soulagement est influencée positivement par la conviction du patient de recevoir ou non un traitement actif, conviction qui peut résulter de ses croyances, de ses expériences ou de celles de son entourage ou des informations véhiculées par différents medias.

- L'injection intraveineuse ou intramusculaire est réputée plus efficace que l'administration orale du même médicament,
- Un traitement placebo loco-dolenti (injection intra-articulaire, stimulation électrique transcutanée, application de pommade) se révèle plus antalgique que s'il est effectué à distance de la zone algique.

- La renommée du médicament prescrit : le nom de commercialisation d'une aspirine réputée efficace dans les céphalées peut participer jusqu' 30% dans le degré de soulagement obtenu [15].

Le fait que le patient voit qu'on lui administre ce traitement actif renforce cette attente de soulagement. Ainsi, il a été démontré pour différents morphiniques que leur administration de visu pour le patient se traduisait par un délai d'action plus rapide et une efficacité plus importante que si leur administration avait été pratiquée à leur insu [4].

Cette conviction de recevoir un traitement actif est aussi renforcé par :

- la conviction du médecin dans l'efficacité du traitement proposé. Selon que le médecin a la conviction de tester un antalgique puissant (morphine) ou un antalgique faible (aspirine) versus placebo, l'effet placebo observé se révèle proportionnel à la puissance de l'antalgique testé [3] ;
- les suggestions d'efficacité lors de la prescription : la nature de l'information donnée sur l'efficacité du traitement (ce médicament peut vous aider à avoir moins mal, ou est un antalgique puissant… qui agit rapidement et longtemps…), influencera le délai d'action, la durée et l'intensité de l'effet placebo.

Facteurs de conditionnement par apprentissage

L'effet placebo résulterait également d'une réponse conditionnée à des situations thérapeutiques répétées associant un stimulus conditionnel (hôpital, blouse blanche, aiguille, perfusion…) et un stimulus inconditionnel (le principe actif du traitement). Il est connu depuis longtemps que les placebos prescrits après une molécule active sont plus efficaces que lorsqu'ils sont administrés pour la première fois. Ainsi, chez des cancéreux recevant toutes les 6 heures de l'aspirine ou du placebo selon un ordre aléatoire et en double aveugle, l'efficacité du placebo est d'emblée moindre s'il est administré avant l'aspirine plutôt qu'après et cette moindre efficacité persiste durant tout l'essai [16]. De nombreuses études de douleurs expérimentales ont depuis corroboré ces résultats.

Ce conditionnement par apprentissage est évidemment influencé et renforcé par la conviction que le patient a acquise sur l'efficacité ou non des traitements antérieurement proposés.

MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'EFFET PLACEBO

Rôle des opioïdes endogènes

L'implication d'opioïdes endogènes (enképhalines, endorphines) dans l'apparition de l'effet analgésique placebo a été suggérée dès 1978 par Levine et al. [17] chez des patients présentant des douleurs après extraction dentaire répartis en trois groupes recevant en double aveugle soit la naloxone puis le placebo, soit le placebo puis la naloxone soit deux fois le placebo. La naloxone augmentait la douleur chez les

placebo-répondeurs mais pas chez les placebo non-répondeurs, résultats suggérant que l'analgésie placebo était médiée par la libération d'opioïdes endogènes. La méthodologie de cette étude fut critiquée du fait de l'absence de groupe témoin pour juger de l'évolution spontanée dans la deuxième phase de l'expérience et en raison de l'inclusion dans le groupe placebo-répondeur de patients présentant après placebo une douleur de même intensité.

Une autre étude menée chez des volontaires sains soumis à une douleur ischémique par garrot montre que la naloxone ne réduit qu'en partie l'analgésie placebo suggérant une implication partielle de mécanismes opioïdes dans cette analgésie [18].

Dans un autre modèle de douleur expérimentale étudiant la douleur induite par l'injection de capsaïcine et son évolution après administration locale d'une pommade placebo présentée comme anesthésiante, le prétraitement des sujets avec de la naloxone neutralise en majeure partie l'effet hypoalgésiant du placebo [19].
Chez des patients douloureux chroniques répondant au placebo sont observées des élévations d'endorphines dans le LCR plus importantes que chez les patients placebo non-répondeurs [20].

La cholécystokinine (CCK) peptide anti-opioïde s'oppose à l'analgésie placebo et le blocage de ses récepteurs par le proglumide augmente l'effet placebo [21].
Les systèmes opioïdes impliqués dans l'effet placebo concernerait surtout les mécanismes induits par les attentes d'efficacité, d'anticipation du soulagement et en partie les mécanismes induits par les facteurs de conditionnement par apprentissage sauf si ceux-ci ont été développés à l'occasion d'administrations répétées d'opioïdes.

Structures neurologiques centrales impliquées

Petrovic et al. [22] recourant à l'imagerie fonctionnelle cérébrale par PET Scan ont observé que l'administration de placebo et de rémifentanil activait des aires cérébrales communes (cortex cingulaire antérieur, cortex orbito-frontal) et que l'activation de ces aires covariait significativement avec celle de la substance grise péri-acqueducale (SGPA) et de la moelle suggérant l'activation de contrôles inhibiteurs descendants lors de l'effet placebo.

La nature opioïde de l'analgésie placebo a été directement mise en évidence par l'utilisation d'une technique de binding avec un radiotraceur opioïde (carfentanil) lors d'une procédure placebo [23]. L'effet placebo s'accompagnait d'une activation des récepteurs μ opioïdes dans le cortex frontal dorso-latéral, le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le noyau accumbens. Plusieurs autres études ont depuis confirmé la libération d'opioïdes à l'occasion de l'effet placebo dans ces structures cérébrales impliquées dans la dimension affective de la douleur et la genèse de contrôles inhibiteurs supra-spinaux.

Récemment a été évoquée en imagerie fonctionnelle cérébrale l'implication de systèmes dopaminergiques de récompense dont l'activation, notamment au niveau du noyau accumbens, serait corrélée à l'effet placebo [24].

EFFET NOCEBO

Correspondant à une aggravation du symptôme traité, en dehors de toute aggravation de la pathologie causale, l'effet nocebo peut s'observer après administration d'un placebo ou d'un traitement à visée antalgique.

Ce phénomène peut être constaté en clinique dans diverses situations : crainte du malade à l'égard du traitement proposé, crainte induite par des informations inquiétantes ou inappropriées ou par des expériences antérieures négatives, mauvaise relation médecin-patient, voire absence de confiance dans les compétences du médecin.

L'étude de cet effet nocebo n'a réellement commencé que depuis une dizaine d'années et se trouve limitée par la contingence éthique du « primum non nocere ».
Des études de douleurs expérimentales, induites chez des volontaires sains recevant un placebo après des suggestions verbales d'hyperalgésie, ont démontré que l'hyperalgésie nocebo et l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) étaient bloquées par le diazépam suggérant l'implication de mécanismes anxieux. Le proglumide, antagoniste mixte des récepteurs CCK, ne bloquait au contraire que l'hyperalgésie nocebo mais pas l'hyperactivité de l'axe HHS suggérant une implication spécifique des CCK dans l'hyperalgésie constatée mais pas dans la composante anxieuse de l'effet placebo [25]. Ceci suggère un lien étroit entre anxiété et l'hyperalgésie nocebo, cette dernière résultant de l'activation du système cholécystokininergique. L'action pronociceptive et anti-opioïde des CCK a été observée au niveau de différentes aires cérébrales (cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal, insula) activées lors de l'anticipation de la douleur et au niveau de la SGPA où la CCK bloque l'activation des récepteurs opioides et active des neurones facilitant la transmission des influx algogènes.

Implications de l'effet placebo

L'existence d'un effet placebo lors de tout traitement a d'importantes conséquences tant dans le domaine de l'évaluation du médicament que dans la pratique thérapeutique quotidienne.

Dans l'évaluation du médicament

Dans la mesure où l'effet placebo peut se révéler important et fréquent dans le domaine de la douleur, il est maintenant admis que toute thérapeutique antalgique doit être évaluée selon la méthodologie des essais contrôlés réalisés en double aveugle. Toute molécule revendiquant des propriétés pharmacologiques antalgiques doit pouvoir se montrer supérieure à un placebo avant que lui soit accordée une autorisation de mise sur le marché par les autorités de santé publique. L'absence d'effet antalgique dans le groupe des patients traités par placebo peut même inciter à remettre en cause la validité d'un essai clinique sauf s'il s'agit d'une pathologie algique en cours d'aggravation.

La prescription possible du placebo lors d'un essai clinique doit toujours être soumise à l'acceptation d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi qu'à celle du patient qui aura été préalablement informé de cette éventualité de traitement. Dans le cas de certaines douleurs intenses où l'administration d'un placebo peut avoir un effet antalgique insuffisant pour le malade, une médication antalgique de secours devra en général être prévue, administrable dès que le patient le souhaitera.

La réglementation actuelle des essais thérapeutique impose aussi que le patient acceptant de participer à un essai clinique soit averti des possibles effets secondaires de la molécule testée. Le consentement éclairé a donc pour conséquences de modifier les attentes du patient et d'influencer la fréquence et l'intensité des effets antalgiques et des effets indésirables observés tant avec le placebo qu'avec la molécule traitée.

La survenue d'effets secondaires en début d'essai comparatif peut biaiser le caractère double aveugle de l'étude en amenant le patient à suspecter qu'il reçoit la molécule active. Sa conviction de recevoir celle-ci va alors majorer l'effet placebo inclus dans l'efficacité globale du verum et souvent accroître « la différence objective » d'effet entre placebo et verum.

Dans la pratique thérapeutique quotidienne

- L'analgésie psychogène observée avec un placebo s'observe aussi bien sur des douleurs d'origine somatique ou psychologique. Sa constatation ne permet donc en aucune manière de conclure que la douleur est « imaginaire » ou « psychogène ».

- La réponse positive au placebo indique seulement que le patient a une attente positive et un espoir dans l'efficacité du traitement prescrit et que, dans un contexte thérapeutique donné, ce patient possède des capacités personnelles d'influencer ou de contrôler sa douleur.

- C'est en établissant une relation confiante et chaleureuse avec son patient, en prescrivant et en administrant avec conviction un traitement tenant compte des croyances, des expériences antérieures et des attentes de son patient que le médecin ou le soignant pourra espérer induire un important effet placebo qui s'ajoutera aux effets spécifiques de son traitement.

- Lors de la prescription d'un traitement à visée antalgique il conviendra :
  - d'informer sur les possibles effets secondaires du traitement de manière rassurante en lui précisant que l'adaptation posologique progressive permettra de limiter ceux-ci, voire que des traitements adjuvants pourront lui être administrés si ces effets secondaires survenaient.
  - de déterminer aussi rapidement que possible la dose antalgique efficace compatible avec une bonne tolérance pour éviter que ne s'amenuisent la conviction du patient dans l'efficacité du traitement et sa confiance dans les compétences de son médecin.

Une bonne manière de prescrire ajoute beaucoup à ce l'on prescrit particulièrement dans le cadre du traitement de la douleur.

- L'administration d'un placebo pur ne se justifie pas si le médecin est convaincu du bien-fondé de la thérapeutique qu'il propose. De plus, la confiance que le patient place en lui et en son traitement risque d'être remise en cause si le patient apprend qu'un placebo lui a été administré à son insu

REFERENCES

1 Shapiro AK. Factors contributing to the placebo effect. Am J Psychotherapy 1964;18:73-88.

2 Beecher HK. The powerful placebo. Jama 1955;159:1602-6

3 Evans FJ. The placebo response in pain reduction. In : Adv. Neurol., vol 4, New-York, Raven Press, 1974, 289-296

4 Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non specific-activation of endogenous opioids. Pain 2001;90:205-215

5 Boureau F, Leizorovicz A, Caulin F. Effet placebo sur les douleurs métastasiques osseuses. Presse Méd 1988 ;17 :1063-7

6 Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, Duncan GM. Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. Pain 2003;105:481-8

7 Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, et al. The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. Pain 1988;75:313-9

8 Lasagna L, Mosteler F, Von Felsinger JM, Beecher KH. A study of the placebo response. Am J Med 1954;16:770-9

9 Evans FJ. Expectancy therapeutic instructions and the placebo responses. In: L. White, B. Tursky, GE. Schwartz, editors. Placebo: Theory, Research and Mechanisms. Guilford Press 1985. p 215-28.

10 Gracely RH, Mac Grath P, Dubner R. Validity and sensitivity of rating scales of sensory and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. Pain 1978;5:19-29

11 Vase L, Robinson ME, Vergne GN, Price DD. Increased placebo analgesia over time in IBS patients is associate with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. Pain 2005;115:338-47

12 Petrovic P, Dietrich T, Fransson P. Placebo in emotional processing–induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. Neuron 2005;46:957-69

13 Kreitler S, Kreitler G, Carosso R. Cognitive orientation as predictor of pain relief following acupuncture. Pain 1987;28:323-41

14 Gerard MJ, Serrurier D, Laplanche C. Influence de la nature de l'affection traitée sur l'effet placebo dans les essais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Therapie 1983 ;38 :415-8

15 Branthwaite A. and Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. Br Med J 1981;282:1576-78

16 Moertel CG, Taylor WF, Roth A, Tyce FA. Who respond to sugar pills? Mayo Clin Proc 1976;51:96-100

17 Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 1978; 2:654-657

18 Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by nalaxone. Pain 1983;16:129-43

19 Benedetti F, Arduisso G, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. J Neuroscience 1999;9:3639-48

20 Lipman JJ, Miller BE, May KS, Miller MN, Byrma W, Peak B. Endorphin concentration in cerebrospinal fluid reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. Psychopharmacology 1990;102:112-6

21 Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. Lancet 1995;346:1231

22 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesic imaging a shared neuronal network. Science 2002;295:1737-40

23 Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ opioid receptors. J Neuroscience 2005;25: 7754-82

24 Knutson B, Cooper JC. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. Curr Opin Neurol 2005;18:411-17

25 Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgic nocebo effect. J Neuroscience 2006;26:12014-22