

Les connaissances sur l'effet placebo et son contraire, l'effet nocebo, se sont radicalement modifiées ces dernières décennies. Leur efficacité fait même l'objet d'études cliniques. Certaines situations ou profils de patients sont plus réceptifs à leur action. Quelle place ont-ils ou pourraient-ils trouver dans la pratique médicale ?

Placebo/nocebo, la face cachée de nos traitements

Daniel Annequin

Psychiatre, anciennement anesthésiste ; fondateur du centre de référence de la douleur et de la migraine de l'hôpital Trousseau*, Paris, France ; responsable médical du 2^e Plan national de lutte contre la douleur (2002-2005)

doc.annequin@yahoo.fr

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

* Le centre de la migraine, créé il y a vingt ans, a reçu plus de 20 000 enfants et leurs familles. Les exemples de témoignages en encadré dans cet article sont, pour beaucoup, issus de cette large expérience !

« **L**e placebo est un produit inerte sans effet pharmacologique, il repose sur un message, une réponse positive au placebo signe une fragilité psychologique et permet de démasquer les "faux" malades. » Depuis plus de cinquante ans, ces représentations peu glorieuses ont forgé les convictions d'une grande majorité de médecins, de soignants et de l'opinion publique. Or de solides études publiées durant les vingt dernières années dans les revues les plus prestigieuses^{2,3} ont invalidé ces idées fausses. Les effets placebo et nocebo sont les deux faces d'un même processus, ils constituent les conséquences pour le patient sur son état de santé de ses attentes positives (« j'espère aller mieux ») ou négatives (« je risque d'aller plus mal »). Ces deux effets peuvent s'observer dans les activités de soins quotidiennes, les essais cliniques mais aussi expérimentalement, sur des volontaires sains.

Une définition élargie du placebo

« Une substance sans effet pharmacologique présentée comme un médicament » ; cette définition apparaît désormais largement insuffisante.⁴ Le placebo n'est en effet pas une substance isolée ; il est associé à de nombreux autres éléments qui accompagnent son administration : les mots, le contexte, la relation avec le soignant, les espoirs, la confiance, les craintes du patient et du médecin définissent un contexte psychosocial

spécifique. La définition doit donc inclure cet ensemble constituant le rituel de l'acte thérapeutique.³ Et on distingue alors le placebo « pur » (inerte et neutre) du placebo « impur » (encadré¹).

Effet nocebo, des effets indésirables malgré de bonnes intentions

L'aggravation paradoxale de l'état du patient par un effet nocebo ou l'apparition d'effets indésirables (EI) sont observées très souvent après prescription de toutes sortes de moyens thérapeutiques. Cette évidence, longtemps ignorée, apparaît après analyse du groupe placebo des essais cliniques : beaucoup de ces patients développent les EI qui leur avaient été décrits lors de l'inclusion. Une méta-analyse incluant 45 380 participants à un essai de vaccin contre le Covid-19 a montré que les groupes recevant le

placebo ont développé massivement une « réponse nocebo » après la première dose (35,2 %) et après la seconde (31,8 %).⁶ Les groupes placebo de 73 études sur les traitements de crise de migraine ont également développé les EI annoncés initialement.⁷ La manière de présenter les effets indésirables d'un médicament est ainsi un élément essentiel.⁸ En dehors des essais cliniques, l'effet nocebo est aussi très fréquent dans la pratique quotidienne. Il est source d'arrêts thérapeutiques injustifiés. Les causes sont souvent liées au manque de neutralité du soignant (encadré²) : la mauvaise tolérance est fréquemment due à une prescription médicamenteuse anxiogène ou à un manque de confiance envers le médecin.²

Quelles situations sont propices ?

Les domaines privilégiés d'expression de l'effet placebo concernent

1. EXEMPLES DE PLACEBO IMPUR

- Suggestions positives : « j'ai pu observer de beaux succès avec ce nouveau traitement »
- Suppléments nutritionnels dans des pathologies peu susceptibles de bénéficier de cette thérapie : vitamine C pour le cancer, pastilles de menthe pour une pharyngite
- Médicaments non indiqués : antibiotiques pour les infections virales
- Sous-dosage de traitements par ailleurs efficaces
- Prescription de médecine complémentaire dont l'efficacité n'est pas validée
- Prescription de médecine conventionnelle dont l'efficacité n'est pas indiquée pour le patient (prescription d'aspirine présentée comme possédant des bénéfices sur la glycémie...)
- Examens réalisés à la demande du patient ou pour le rassurer (bilans biologiques, d'imagerie)

D'après la réf. 5.

2. NEUTRALITÉ DIFFICILE

Il est souvent difficile pour les professionnels de santé de s'inscrire dans une neutralité face à un médicament. Par exemple :

- le praticien ayant expérimenté personnellement (pour lui-même ou sa famille) une sédation importante ou des nausées intenses avec un antalgique de palier 2 peut être en difficulté pour ne pas insister sur ce type d'effet indésirable ;

- dans un hôpital pédiatrique, à la suite du changement de fournisseur de bouteilles de Meopa (mélange antalgique d'oxygène et de protoxyde d'azote), de nombreuses infirmières se sont plaintes dans les semaines suivantes de céphalées liées à l'utilisation de ce mélange gazeux alors que le produit était en tout point identique et qu'il n'avait jamais donné lieu auparavant à ce type d'effet indésirable.

les troubles et symptômes subjectifs impliquant le système nerveux, mais aussi les pathologies où le stress et l'anxiété sont très prégnants. La douleur,⁹ les troubles psychiatriques¹⁰ apparaissent ainsi les plus concernés. Sur 232 essais contrôlés incluant 73 388 patients présentant des dépressions sévères, seulement 15 % d'entre eux ont bénéficié d'un effet antidépresseur substantiel au-delà d'un effet placebo.¹¹ Le médecin de première ligne est confronté quotidiennement à des demandes susceptibles de répondre favorablement au placebo : troubles du sommeil, anxiété, troubles digestifs... Les taux de réponses positives au placebo dans de nombreuses études randomisées sont très proches et parfois supérieurs à ceux du médicament testé.³ Fabrizio Benedetti, neuroscientifique turinois, a largement exploré les effets nocebo et placebo sur des volontaires sains. Ses études sur l'hypoxie d'altitude,¹² réalisées à plus de 4 000 m sont très impressionnantes : l'organisme humain peut ainsi s'adapter à des situations extrêmes où le taux d'oxygène est diminué d'au moins 40 %. Après une inhalation d'oxygène initiale puis des inhalations de placebo (air ambiant présenté comme de l'oxygène), les marqueurs de l'hypoxie, la tachycardie, les céphalées, la fatigue, le débit cardiaque, le taux de prostaglandines s'améliorent significativement.

En situation clinique, les scores de douleur postopératoire augmentent significativement quand le patient est faussement informé que le traitement antalgique était interrompu alors qu'il continue de recevoir le produit aux mêmes doses ; de même, les patients ne sachant pas qu'ils bénéficient d'un antalgique actif (perfusion cachée d'opiacé) ont des niveaux de douleur augmentés de 20 à 30 %.²⁰ Ces études suggèrent que les effets placebo et nocebo sont très présents dans nos pratiques thérapeutiques quotidiennes ; ils participeraient pour 20 à 30 % de l'efficacité ou de l'inefficacité des traitements antalgiques !

Les enfants sont plus réceptifs à l'effet placebo

Les réponses au placebo apparaissent plus importantes chez l'enfant en général,¹³ et tout particulièrement en cas de troubles psychiatriques¹⁴ ou de troubles obsessionnels (31 % de succès avec le placebo), dans les troubles anxieux (39,6 %) et dans la dépression sévère (49,6 %). La suggestibilité de l'enfant apparaît plus grande que celle de l'adulte.¹⁵ Dans les douleurs abdominales fonctionnelles,¹⁶ les résultats de 21 essais randomisés contrôlés ont montré une franche amélioration avec le placebo chez 41 % des sujets.

Le rôle de la famille est également important, il existe un effet « placebo par procuration » quand les parents sont convaincus des bénéfices d'une thérapeutique.¹⁷

Certaines personnes sont-elles plus sensibles à l'effet placebo ?

Les méta-analyses ne retrouvent pas de personnalité spécifique liée à l'effet placebo.¹⁸ Selon le contexte, chacun peut être répondeur à l'effet placebo. Les facteurs situationnels et relationnels sont déterminants ; le sujet fragilisé par une maladie grave peut développer un effet placebo significatif. La peur, l'anxiété, le désespoir sont des facilitateurs majeurs (encadré 3).

Expérimentalement, l'effet nocebo hyperalgésique peut être antagonisé par le diazépam.¹⁹ En effet, les patients anxieux, présentant des symptômes inexplicables, en détresse psychologique, apparaissent plus enclins à présenter un effet nocebo.² Le patient anxieux ou déprimé ne retient que les mauvaises nouvelles, il ne voit que le verre à moitié vide, ce « catastrophisme » est particulièrement souligné dans la littérature anglo-saxonne à propos du développement et de l'entretien de la douleur chronique.²⁰

Mécanismes d'action mieux compris

Libération de neuromédiateurs

Une littérature abondante décrit les « preuves » neurobiologiques de l'effet placebo.³ Le placebo se comporte comme un médicament :⁴ il active les mêmes circuits. Pour la douleur, ces changements concernent, entre autres, la libération de neuromédiateurs,² d'endocannabinoïdes. Dans d'autres contextes, cela peut être l'ocytocine, la vasopressine ou la dopamine, notamment chez des patients parkinsoniens.

Le placebo active des zones cérébrales spécifiques,²¹ notamment les régions cérébrales (cortex cingulaire antérieur, substance grise périaqueducule, cortex préfrontal...) activées par les morphiniques.²² L'effet nocebo peut induire une activation de la cholécystokinine, de la cyclo-oxygénase.²³

3. PROFIL FACILITATEUR

Le Dr M., réputé pour sa rationalité et son intransigeance vis-à-vis des médecines non conventionnelles, a ressenti une franche amélioration de sa fatigue après deux jours de prise d'infusions prescrites et concoctées par son naturopathe à partir de lichens himalayens. Ce médecin est par ailleurs porteur d'un cancer répondeur mal aux dernières lignes de chimiothérapie.

Conditions d'administration et contexte, un rôle majeur

L'environnement, le contexte dans lequel le placebo est donné peuvent jouer un rôle majeur. Ce cadre²⁴ comprend les propriétés physiques de la médication (couleur, forme, goût, odeur), les caractéristiques du lieu de soins (qualité de l'accueil, durée d'attente, agencement de la salle), l'interaction entre patients, famille et médecins, la qualité relationnelle entre ces différents acteurs, les paroles, attitudes, comportements, et même les vêtements²⁵ des professionnels. Le profil du médecin (sexe, âge, mode d'exercice...),²⁶ ses convictions²⁷ peuvent largement influencer l'effet thérapeutique.

Une attention soutenue modifie les résultats

À Chicago, dans les années 1920, les sociologues ont montré que les ouvriers augmentaient tous leur productivité, quelle que soit la variable étudiée, lorsqu'ils se savaient observés.

Or les conditions d'un essai clinique sont très différentes de la « vraie vie », le patient est valorisé, il bénéficie de plusieurs consultations personnalisées, il est l'objet d'attentions inhabituelles et, bien souvent, il pense recevoir le traitement actif ;³ les conditions de neutralité exigées par ce type d'essai sont donc peu respectées.

Attente positive vis-à-vis du traitement

L'espoir d'amélioration, de guérison demeure une composante majeure de la réponse au placebo.³ Les reportages télévisés, les médias, les réseaux sociaux renforcent la crédibilité d'un traitement.

La causalité donnée au trouble, l'établissement d'un diagnostic rassurent également (encadré 4).

La prescription d'opiacés possède une valeur sociale majeure pour beaucoup de patients douloureux chroniques confrontés à l'incrédulité de leur entourage et des professionnels (« Tous les bilans sont normaux ») ; la prescription d'un tel produit signe

la reconnaissance médicale de la gravité et la sévérité de leur état. Ces médicaments initialement très peu efficaces dans cette indication se révèlent secondairement bénéfiques par un fort effet placebo puis deviennent indispensables par la dépendance qu'ils entraînent.³⁰

Qualité relationnelle primordiale

Alliance thérapeutique, transfert, empathie, confiance sont les ingrédients essentiels pour construire une relation privilégiée soignant-soigné. Ces puissants leviers de changement permettent d'améliorer l'effet des thérapeutiques et de prévenir l'effet nocebo.³¹ La suggestion, autre pilier de l'effet placebo, est fortement dépendante de la relation avec le soignant. Le portrait-robot du médecin placebo-inducteur, décrit en 2004, reste probablement encore d'actualité : il s'agit d'« un praticien compatissant, prenant son temps, compétent, ayant une bonne réputation (voire une certaine notoriété), croyant à ce qu'il fait, sûr de ses connaissances et de sa technique, non hésitant, ni ambivalent, partageant son savoir avec le patient, pratiquant des honoraires un peu plus élevés ».³²

Celui du médecin nocebo-inducteur serait celui d'un jeune médecin passant l'essentiel de la consultation devant son écran, à remplir le dossier informatisé, sans regarder le patient. De nombreux autres mécanismes³ existent lors de la réponse au placebo : le conditionnement, l'apprentissage personnel et auprès des pairs, la mémorisation (expériences antérieures positives ou négatives avec le traitement).

Bonnes pratiques

Est-il éthique de prescrire un placebo ?

Il y a dix-neuf ans, dans les colonnes de *La Revue du Praticien*, on pouvait lire : « Sur le plan moral, l'acte avec intention de tromper n'est pas superposable à celui sans intention de tromper (où l'illusion thérapeutique est partagée par le médecin et le patient).

4. ATTENTE POSITIVE

Aymeric, 8 ans, a déjà consulté plusieurs médecins pour des céphalées ; selon sa mère, aucun diagnostic n'a été posé. En revanche, après une consultation chez un ostéopathe, la fréquence des céphalées a diminué de 75 % pendant quatre mois. La mère décrit très bien son soulagement et celui de son fils quand le praticien lui a affirmé que l'origine des céphalées était liée à un chevauchement des os du crâne. Le même type d'amélioration temporaire (enfin, on a trouvé la cause !) peut s'observer chez les enfants migraineux après la découverte d'un sinus bouché qui a fait porter indûment le diagnostic de « crise de sinusite » ou après correction d'un trouble visuel.* Le stress, notamment scolaire, est très présent dans la migraine, la pression familiale y est souvent associée ; pour un certain nombre de parents, le diagnostic d'« intolérance au gluten », d'« allergie au chocolat » est beaucoup plus acceptable que le questionnement sur cette pression de la famille.

* Annequin D. Séméiologie migraineuse et les autres céphalées primaires. In: *Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent*. Springer; 2014. p. 3-15.

*Pour obtenir un effet, il faut que les deux y croient, il n'y a donc pas mensonge. Dans le cas inverse, si le médecin n'y croit pas, le problème éthique se pose avec plus d'acuité. Le médecin qui prescrit (...) n'est éthique que si, au moment où il prescrit, il a foi en son traitement ».*³² À la lumière de nos connaissances sur l'effet placebo, cette déclaration apparaît obsolète car, en 2023, le placebo possède le statut d'un traitement actif à part entière.

Comment exploiter l'effet placebo ?

L'ensemble des connaissances acquises permet d'améliorer les pratiques cliniques ainsi que la méthodologie des essais cliniques.^{24,33,34}

Au cabinet

Limiter au minimum l'effet nocebo est essentiel car une grande partie des EI des traitements y est associée. La manière d'informer sur une thérapeutique peut contribuer à son succès ou son échec. Il est nécessaire de bien insister sur les bénéfices attendus, les effets indésirables peuvent être décrits sobrement (« 85 % des patients n'ont pas présenté d'EI et non 15 % ont présenté des EI »). Il est aussi essentiel d'informer et former les usagers à la notion

MISE AU POINT

EFFETS PLACEBO ET NOCEBO

d'effets placebo et nocebo : « *Le placebo est en réalité un produit actif qui a des effets objectifs notamment en libérant des neuromédiateurs. Plus on lit les notices des médicaments, plus on risque de développer un effet indésirable* »...

Le prescripteur doit être attentif au profil de certains patients qui ont tendance à surestimer les dangers des médicaments. Les effets nocebo de la prescription d'ibuprofène pour une crise migraineuse peuvent être largement évités si le prescripteur a dédramatisé les craintes françaises le plus souvent infondées associées à cette molécule.³⁵

Utiliser les études à placebo ouvert

Le fait de donner ouvertement au patient un placebo en lui expliquant les bénéfices attendus permet d'induire un bénéfice clinique significatif ; cette pratique est maintenant utilisée dans les études de type « placebo ouvert » ou « placebo honnête ». Dans une étude testant l'effet d'un « placebo honnête » chez 97 patients lombalgiques,³⁶ les scores de douleur et d'incapacité ont significativement baissé.

Les données d'une méta-analyse suggèrent qu'ajouter un placebo permettrait d'augmenter de 30 % l'effet du traitement verum. Portant sur onze études en placebo ouvert, les auteurs ont montré un effet global significatif sur les douleurs dorsales, la fatigue liée au cancer, le trouble du déficit de

l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), la rhinite allergique, la dépression majeure, le syndrome du côlon irritable et les bouffées de chaleur de la ménopause.³⁷ Intercaler un comprimé placebo un jour sur trois lors d'un traitement opioïde de substitution permet d'en diminuer la consommation globale.³⁸ Une diminution de 30 % de la consommation d'opioïdes a été obtenue après chirurgie du rachis.³⁹

Paradoxes de l'effet placebo : largement utilisé mais éthiquement réprouvé

En théorie, il y a consensus des professionnels pour appliquer le principe du consentement éclairé inscrit dans la loi : « *toute personne prend, avec le professionnel de santé, compte tenu des informations et préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé* »⁴⁰, mais les utilisations de placebo (le plus souvent impurs) sont très fréquentes :^{5,41-43} 78 % des 783 médecins généralistes anglais interrogés dans une étude⁴¹ déclarent utiliser le placebo ou des moyens favorisant l'effet placebo au moins une fois par semaine. La grande majorité (66 %) estime éthique cette pratique dans certaines situations spécifiques.⁵ En France, le personnel hospitalier est également largement concerné.⁴⁴ En pratique, les avancées majeures sur le placebo peuvent néanmoins

susciter des résistances majeures. Le milieu médical et l'opinion publique sont secoués régulièrement par des polémiques particulièrement sévères.⁴⁵ La responsabilité du couple placebo-nocebo a été largement mise en cause, notamment lors de la « crise » du Levothyrox, du déremboursement de l'homéopathie, des effets indésirables des vaccins contre le Covid-19. La mise en pratique de mesures correctrices reste difficile. Les enjeux sont pourtant énormes, car une part non négligeable des échecs et des succès thérapeutiques peut être attribuée à ce couple. Il faut reconnaître que les messages apparaissent souvent contre-intuitifs à des médecins formés à ne faire confiance qu'à la médecine fondée sur les preuves. Cette rationalité est largement bousculée par des variables très peu mesurables et reproductibles. Admettre que, pour le patient comme pour le médecin, le « mental », les croyances, les émotions, l'inconscient puissent faire aussi bien, voire mieux, qu'un médicament actif reste compliqué ; cela questionne les fondements culturels de nos pratiques. Sachant qu'il est toujours plus facile d'apprendre que de désapprendre, cela implique de trouver des moyens originaux de modifier nos conceptions souvent erronées et de mieux diffuser les bonnes pratiques concernant l'utilisation optimale du placebo et la prévention des effets nocebo. ●

RÉSUMÉ PLACEBO/NOCEBO, LA FACE CACHÉE DE NOS TRAITEMENTS

Nos connaissances sur l'effet placebo et son contraire, l'effet nocebo, ont radicalement changé dans les vingt dernières années. Toute activité de soins induit ce type d'effet. Les groupes placebo des études cliniques comportent des biais qui en altèrent profondément la neutralité. L'effet nocebo est omniprésent en pratique quotidienne, il contribue à induire beaucoup des effets indésirables médicamenteux. L'utilisation de placebos « impurs » est également très répandue en pratique soignante quotidienne.

L'effet placebo possède un substrat neurobiologique objectivable et reproductible. Ses effets thérapeutiques sont solidement documentés. Les troubles, les symptômes impliquant le système nerveux

central répondent plus facilement au placebo. Ces nouvelles données permettent d'améliorer les pratiques cliniques en développant la qualité relationnelle avec les patients et les familles ainsi que la méthodologie des essais cliniques.

Admettre que, pour le patient comme pour le médecin, le « mental », les croyances, les émotions, des forces inconscientes puissent faire aussi bien, voire mieux, qu'un médicament actif reste compliqué, car cela questionne les fondements culturels de nos pratiques.

SUMMARY NOCEBO PLACEBO, THE HIDDEN SIDE OF OUR TREATMENTS

Our knowledge of the placebo effect and its opposite, the nocebo effect, has changed dramatically in the last 20 years. Any treatment

activity induces this type of effect. The placebo groups in clinical studies have biases that profoundly alter their neutrality. The nocebo effect is omnipresent in daily practice, it contributes to induce many of the adverse drug effects. The use of « impure » placebos is also widespread in daily practice.

The placebo effect has an objectivable and reproducible neurobiological substrate. Its therapeutic effects are well documented. Disorders, symptoms involving the central nervous system (CNS) respond more easily to placebo. These new data make it possible to improve clinical practices by developing the quality of relationships with patients and families as well as the methodology of clinical trials.

MISE AU POINT

EFFETS PLACEBO ET NOCEBO

RÉFÉRENCES

- Annequin D, Tourniaire B, Amouroux R. *Migraines, céphalées de l'enfant et de l'adolescent*. Paris, Berlin, Heidelberg [etc.]: Springer; 2014.
- Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-61.
- Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. Increasing uncertainty in CNS clinical trials: The role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. *Lancet Neurol* 2016;15(7):736-47.
- Benedetti F, Frisaldi E, Shaibani A. Placebo effects: The need for a new perspective and conceptualization. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;1-2.
- Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FD, et al. Placebo use in the United Kingdom: Results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS One* 2013;8(3):e58247.
- Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(1):e2143955.
- Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 2009;146(3):261-9.
- Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: The problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth* 2012;12(3):22-9.
- Dolgin E. Fluctuating baseline pain implicated in failure of clinical trials. *Nat Med* 2010;16(10):1053.
- Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: Mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2(3):246-57.
- Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: Individual participant data analysis. *BMJ* 2022;378:e067606.
- Benedetti F, Barbiani D, Cameron E. Chapter eleven - Critical life functions: Can placebo replace oxygen? *International Review of Neurobiology* 2018;138: 201-18.
- Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo effects in children: A review. *Pediatr Res* 2013;74(1):96-102.
- Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Duakil D, Deniau E, Guile JM, et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):39-47.
- Nicolas S, Collins T, Gounden Y, Roediger III HL. Natural suggestibility in children. *Consciousness and Cognition: An International Journal* 2011;20(2), 394-8.
- Hoekman DR, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin FS, Douwes Dekker I, Benninga MA, Tabbers MM, et al. The placebo response in pediatric abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2017;182:155-163 e7.
- Grelotti DJ, Kaptchuk TJ. Placebo by proxy. *BMJ* 2011;343:d4345.
- Kang H, Miksche MS, Ellingsen DM. Association between personality traits and placebo effects: A preregistered systematic review and meta-analysis. *Pain* 2023;164(3):494-508.
- Fabrizio Benedetti, Martina Amanzio, Sergio Vighetti, Giovanni Asteggiano. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2006;26(46):12014.
- Campbell CM, Edwards RR. Mind-body interactions in pain: The neurophysiology of anxious and catastrophic pain-related thoughts. *Transl Res* 2009;153(3):97-101.
- Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2006;26(16):4437-43.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia- Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295(5560):1737-40.
- Carlino E, Piedimonte A, Benedetti F. Nature of the placebo and nocebo effect in relation to functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol* 2016;139:597-606.
- Bishop FL, Coghlan B, Geraghty AW, Everitt H, Little P, Holmes MM, et al. What techniques might be used to harness placebo effects in non-malignant pain? A literature review and survey to develop a taxonomy. *BMJ Open* 2017;7(6):e015516.
- Petrilli CM, Saint S, Jennings JJ, Caruso A, Kuhn L, Snyder A, et al. Understanding patient preference for physician attire: A cross-sectional observational study of 10 academic medical centres in the USA. *BMJ Open* 2018;8(5):e021239.
- Falissard B, Cannasse S. Effet placebo : une notion périmée ? *Rev Prat Med Gen* 2015;29(942):402-3.
- Chen PHA, Cheong JH, Jolly E, Elhence H, Wager TD, Chang LJ. Socially transmitted placebo effects. *Nat Hum Behav* 2019;3(12):1295-305.
- Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med* 2009;10(2):289-99.
- Annequin D. Sémiologie migraineuse et les autres céphalées primaires. In: *Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent*. Springer 2014:3-15.
- Annequin D. Douleur chronique : « La spirale infernale des opiacés ». *Le Monde.fr* [internet]. 16 janv 2018. <https://vu.fr/rLxO>
- Blasini M, Peiris N, Wright T, Colloca L. Chapter nine. The role of patient-practitioner relationships in placebo and nocebo phenomena. *International Review of Neurobiology* 2018;139:211-31.
- Lemoine P. Effet placebo et médicaments placebo. *Rev Prat* 2004;54:325-30.
- Tu Y, Zhang L, Kong J. Placebo and nocebo effects: From observation to harnessing and clinical application. *Transl Psychiatry* 2022;12(1):524.
- Evers AWM, Colloca L, Bleese C, Annoni M, Atlas LV, Benedetti F, et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychother Psychosom* 2018;87(4):204-10.
- Haute Autorité de santé. *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine*, 2016. <https://vu.fr/OnNn>
- Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Pain* 2016;157(12):2766-72.
- von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):3855.
- Colloca L, Enck P, DeGrazia D. Relieving pain using dose-extending placebos: A scoping review. *Pain* 2016;157(8):1590-8.
- Flowers KM, Patton ME, Hruschak VJ, Fields KG, Schwartz E, Zeballos J, et al. Conditioned open-label placebo for opioid reduction after spine surgery: A randomized controlled trial. *Pain* 2021 162(6):1828-39.
- Pariante A, de Gernay S. Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage. *Rev Prat* 2023;73(1):87-92.
- Nitzan U, Lichtenberg P. Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ* 2004;329(7472):944-6.
- Bernstein MH, Locher C, Stewart-Ferrer S, Buegler S, DesRoches CM, Dossett ML, et al. Primary care providers' use of and attitudes towards placebos: An exploratory focus group study with US physicians. *Br J Health Psychol* 2020;25(3):596-614.
- Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": Results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 2008;337:a1938.
- Héron A, Leroux C, Dubayle D. Le placebo à l'hôpital : regard sur son utilisation dans les services de médecine polyvalente. *Médecine/sciences* 2019;35(8-9):674-81.
- Le mépris des faits (comment réécrire l'histoire Levothyrox...). *Rev Prat* 2019;69(7):721-7.