

## I Revues générales

# Effet nocebo chez l'enfant : les mots qui aggravent les maux

**RÉSUMÉ :** L'effet nocebo est une composante inhérente à toute intervention thérapeutique, il peut profondément modifier les effets des médicaments en induisant des effets indésirables ou en limitant l'effet thérapeutique. Les parents sont largement impliqués, ils peuvent participer à cet effet par procuration.

La qualité relationnelle et la transparence des informations données sont primordiales. Les professionnels doivent être mieux formés sur l'effet placebo/nocebo pour savoir utiliser au quotidien les moyens permettant d'améliorer l'effet des médicaments et des autres interventions thérapeutiques.



**D. ANNEQUIN**

Responsable du second programme national de lutte contre la douleur 2002-2005,  
Psychiatre, Médecin de la douleur, Anesthésiste,  
Centre de la douleur et de la migraine, Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

L'effet placebo demeure un sujet d'actualité, comme en témoigne le débat passionnel autour de l'homéopathie. L'effet nocebo a été lui aussi largement débattu pour expliquer les effets indésirables décrits avec la nouvelle formulation du Levothyrox.

### ■ Qu'est-ce que l'effet nocebo ?

L'effet nocebo peut s'observer de plusieurs manières :

- aggravation de l'état du patient, du symptôme pour lequel il est traité : un traitement à visée antalgique va augmenter la douleur du patient (hyperalgésie) ;
- apparition de nouveaux symptômes non attribuables au produit utilisé : le patient se plaint de vertige après avoir pris un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ;
- diminution voire abolition de l'effet d'un traitement actif validé prescrit correctement.

Nos connaissances sur l'effet nocebo se sont développées parallèlement à l'augmentation considérable de celles sur l'effet placebo durant ces 20 dernières années. Il a ainsi été observé que

la suggestion très souvent associée à l'effet placebo pouvait induire des effets adverses. La meilleure illustration se retrouve dans les études randomisées : les patients (tirés au sort) dans le groupe placebo présentent souvent les mêmes effets indésirables que ceux qui leur ont été décrits lors de la présentation du protocole et de ses potentiels effets indésirables [1]. Ils vont décrire des nausées, des vomissements identiques à ceux qui leur avaient été présentés comme effets indésirables potentiels lors de la consultation d'inclusion dans le protocole.

Un patient, croyant ingérer des doses massives d'antidépresseur pour se suicider, a présenté un tableau d'hypotension majeur nécessitant un remplissage vasculaire. La pression artérielle est revenue à la normale dès que le patient a su que les comprimés ingérés étaient du placebo [2].

Les scores de douleur postopératoire augmentent significativement quand le patient est faussement informé que le traitement antalgique était interrompu alors qu'il continuait à recevoir le produit antalgique aux mêmes doses. Inversement, les patients ne sachant pas qu'ils bénéficient

## I Revues générales

d'un antalgique actif (perfusion cachée de morphinique) ont des scores de douleur augmentés de 20 à 30 % [3].

La manière de présenter une anesthésie locale augmente de 40 % la perception de la douleur quand il est annoncé au patient "vous allez sentir une grosse piqûre de guêpe, c'est la partie la plus difficile" [4].

La mesure du temps de tolérance à la douleur provoquée par un garrot pneumatique sur le bras est liée au type d'information donnée préalablement : le groupe informé initialement que cette procédure est bénéfique pour le muscle va allonger significativement la durée d'exposition au brassard, contrairement au groupe à qui on a décrit les effets indésirables potentiels de l'ischémie induite par le garrot [5]. La douleur provoquée par un garrot gonflé à 300 mmHg est augmentée de 30 % après une perfusion de sérum physiologique présentée comme un produit douloureux, alors qu'elle est diminuée de 30 % quand cette même perfusion est présentée comme un antalgique [6].

Dans un hôpital pédiatrique, lorsque la marque des bouteilles de mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) a changé, beaucoup d'infirmières se sont plaintes dans les semaines suivantes de céphalées liées au MEOPA, alors que le contenu des bouteilles était inchangé.

Le professionnel qui a expérimenté personnellement ou professionnellement un effet indésirable (nausées et vomissements) avec du tramadol risque d'induire un effet nocebo en disant à l'enfant lors de sa prescription : "si tu as envie de vomir, dis-le rapidement à tes parents".

Comme pour le placebo, la réponse au nocebo peut être objectivée : dans les études sur la douleur, on observe une activation de la cholecystokinine et de la cyclooxygénase [7]. En IRM fonctionnelle, on voit une activation de zones

cérébrales spécifiques [8, 9]. Les données accumulées sur l'effet placebo nous permettent de mieux appréhender son corollaire négatif qu'est l'effet nocebo.

### ■ L'effet placebo

#### 1. Ce que nous savons

Contrairement à la représentation partagée par une majorité de professionnels et par l'opinion publique, le placebo n'est pas une substance neutre dépourvue d'effet pharmacologique [10] car il provoque des changements objectivables et mesurables chez les patients [11]. Ainsi, en quelques années, le statut du placebo est passé de "tromperie exploitée par des charlatans sur des personnalités fragiles" à celui d'un objet de neuroscience produisant des recherches et des publications de haut niveau [12].

Le placebo se comporte souvent comme un médicament, il active les mêmes circuits neurochimiques que le médicament induisant la libération de neuro-médiateurs :

- les endorphines : l'effet placebo est antagonisé avec la naloxone [13]. Le placebo active les mêmes régions cérébrales (cortex cingulaire antérieur, substance grise périaqueducale, cortex préfrontal...) que les morphiniques [14];
- les endocannabinoïdes [15];
- la dopamine, notamment chez des patients parkinsoniens [16].

Certains secteurs apparaissent plus favorables, les symptômes "subjectifs" impliquant le système nerveux semblent plus sensibles au placebo [11-12] : la douleur, les troubles anxieux, l'hyperactivité, les troubles dépressifs, l'épilepsie, la fatigue, les allergies, les déficits immunitaires, la maladie de Parkinson. Des variables physiologiques peuvent être modifiées dans un cadre expérimental *via* l'effet placebo/nocebo : en hypoxie d'altitude, un conditionnement placebo permet au sujet de compenser une diminution d'oxygène d'au moins 40 % [17].

Le placebo est très utilisé en pratique quotidienne [18]. En Grande Bretagne, 78 % des médecins généralistes interrogés déclarent utiliser l'effet placebo au moins une fois par semaine [19]. L'effet placebo/nocebo est également présent dans la majorité des actes thérapeutiques, il participerait à 20 et 30 % de l'efficacité/inefficacité des traitements antalgiques [20].

#### 2. Quels mécanismes ?

De nombreux facteurs modulent la réponse au placebo : la suggestion, la diminution de l'anxiété, le conditionnement, l'apprentissage personnel et auprès des pairs, la mémorisation (expériences antérieures positives ou négatives avec le traitement), l'attente positive vis-à-vis du traitement – l'espoir d'amélioration, de guérison demeure une composante majeure de la réponse au placebo [13]. Les reportages TV, les médias, les réseaux sociaux en renforcent la "crédibilité".

La causalité attribuée au trouble est un puissant générateur d'effet placebo : David, 10 ans, a déjà consulté plusieurs médecins pour des céphalées, sa maman nous indique qu'aucun diagnostic n'a été donné. Par contre, après la consultation chez l'ostéopathe, la fréquence des céphalées a diminué de 75 % pendant 4 mois. La maman décrit très bien son soulagement et celui de son fils quand l'ostéopathe lui a affirmé que l'origine des céphalées était due à un chevauchement des os du crâne.

Le fait d'être inclus dans une étude clinique peut en influencer les résultats [11] car le patient dans le groupe placebo est valorisé, il bénéficie de plus d'attention, de plus de consultations, il imagine souvent recevoir le traitement actif.

#### 3. Les enfants

Les réponses au placebo apparaissent plus importantes chez l'enfant [21] et en particulier dans les études concernant

la douleur. Ainsi, dans une étude sur le traitement de fond de la migraine de l'enfant [22], on a pu observer une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec céphalée chez 52 % du groupe recevant de l'amitriptyline, 55 % du groupe topiramate et 61 % du groupe placebo.

Les troubles psychiatriques [23] sont aussi concernés : dans les troubles obsessionnels, on obtient 31 % de succès avec le placebo, 39,6 % de réponse positive dans les troubles anxieux et 49,6 % dans la dépression sévère. La suggestibilité de l'enfant apparaît plus grande que chez l'adulte et les jeunes enfants apparaissent plus suggestibles que les enfants plus âgés [24, 25]. Le rôle de la famille peut être important, on parle de "placebo par procuration" [26].

### ■ Recommandations [12]

À la lumière de l'ensemble de ces données, minimiser l'effet nocebo apparaît important car une grande partie des effets indésirables des traitements y est associée. La manière d'informer l'enfant et sa famille sur une intervention thérapeutique va ainsi largement contribuer à son succès ou son échec. Plusieurs moyens peuvent être utilisés : lors de la prescription d'un médicament ou lors de l'inclusion d'un enfant dans un essai clinique, il est très important de bien insister sur les bénéfices attendus, les effets indésirables peuvent être décrits plus sobrement. Il est aussi très utile d'informer/former les usagers à la notion d'effet placebo et nocebo (plus on lit les notices des médicaments, plus on risque de développer un effet indésirable). Le prescripteur doit être attentif au profil à risque de certains patients/parents qui ont tendance à surestimer les dangers des médicaments.

Il est nécessaire de bien connaître la représentation parentale des médicaments prescrits : les effets de la prescription d'ibuprofène pour une crise migraineuse peuvent être largement

diminués si le prescripteur n'a pas auparavant "dédramatisé" les craintes le plus souvent infondées associées à cette molécule [27]. La prescription d'amitriptyline à petites doses chez un enfant qui présente un tableau de céphalée chronique peut également être très négativement perçue par une famille, car la grand-mère a fait plusieurs chutes liées au même médicament prescrit à des posologies 4 fois plus élevées pour une dépression.

### BIBLIOGRAPHIE

1. 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;12:22-29.
2. REEVES RR, LADNER ME, HART RH *et al*. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007;29:275-277.
3. AMANZIO M, POLLO A, MAGGI G *et al*. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 2001;90:205-215.
4. VARELMANN D, PANCARO C, CAPIELLO EC *et al*. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg*, 2010;110:868-870.
5. BENEDETTI F, THOEN W, BLANCHARD C *et al*. Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *Pain*, 2013;154:361-367.
6. BENEDETTI F, POLLO A, LOPIANO L *et al*. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*, 2003;23:4315-4323.
7. 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.
8. BENEDETTI F, MAYBERG HS, WAGER TD *et al*. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, 2005;25:10390-10402.
9. KELTNER JR, FURST A, FAN C *et al*. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 2006;26:4437-4443.
10. BENEDETTI F, FRISALDI E, SHAIBANI A. Placebo effects: the need for a new perspective and conceptualization. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018;11:543-544.
11. BENEDETTI F, CARLINO E, PIEDIMONTE A. Increasing uncertainty in CNS clinical trials: the role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. *Lancet Neurol*, 2016;15:736-747.
12. EVERS AWM, COLLOCA L, BLEASE C *et al*. Implications of placebo and nocebo

## POINTS FORTS

- Les symptômes "subjectifs" impliquant le système nerveux apparaissent plus sensibles à l'effet nocebo : la douleur, les troubles anxieux, l'hyperactivité, les troubles dépressifs, l'épilepsie.
- De nombreux mécanismes interviennent : la suggestion, la diminution de l'anxiété, le conditionnement, l'apprentissage personnel et auprès des pairs, la mémorisation (expériences antérieures positives ou négatives avec le traitement), l'attente positive vis-à-vis du traitement. Les reportages TV, les médias, les réseaux sociaux en renforcent la "crédibilité".
- Il faut limiter l'effet nocebo car une grande partie des effets indésirables des traitements y est associée. La manière d'informer l'enfant et sa famille sur une intervention thérapeutique peut ainsi largement contribuer à son succès ou son échec.

## I Revues générales

- effects for clinical practice: expert consensus. *Psychother Psychosom*, 2018;87:204-210.
13. FINNISS DG, KAPTCHUK TJ, MILLER F *et al*. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*, 2010;375:686-695.
  14. PETROVIC P, KALSO E, PETERSSON KM *et al*. Placebo and opioid analgesia- imaging a shared neuronal network. *Science*, 2002;295:1737-1740.
  15. BENEDETTI F, AMANZIO M, ROSATO R *et al*. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2011;17:1228-1230.
  16. DE LA FUENTE-FERNANDEZ R, RUTH TJ, SOSSI V *et al*. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 2001;293:1164-1166.
  17. BENEDETTI F, BARBIANI D, CAMERONE E. Critical life functions: can placebo replace oxygen? *Int Rev Neurobiol*, 2018;138:201-218.
  18. SHERMAN R, HICKNER J. Placebos: current clinical realities. *J Clin Ethics*, 2008;19:62-65.
  19. HOWICK J, BISHOP FL, HENEGHAN C *et al*. Placebo use in the United kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PloS One*, 2013;8:e58247.
  20. COLLOCA L, LOPIANO L, LANOTTE M *et al*. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2004;3:679-684.
  21. WEIMER K, GULEWITSCH MD, SCHLARB AA *et al*. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res*, 2013;74:96-102.
  22. POWERS SW, COFFEY CS, CHAMBERLIN LA *et al*. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Eng J Med*, 2017;376:115-124.
  23. COHEN D, CONSOLI A, BODEAU N *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;20:39-47.
  24. NICOLAS S, COLLINS T, GOUNDEN Y *et al*. Natural suggestibility in children. *Conscious Cogn*, 2011;20:394-398.
  25. CECI SJ, HUFFMAN MC. How suggestible are preschool children? Cognitive and social factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997;36:948-958.
  26. GRELOTTI DJ, KAPTCHUK TJ. Placebo by proxy. *BMJ*, 2011;343:d4345.
  27. Haute Autorité de santé. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. 2016.

---

L'auteur a déclaré avoir participé à des symposia financés par le laboratoire Pfizer.