

# Placebo

Georg Schönbacher

Collegium Helveticum, Zurich



## Quintessence

- Un *placebo* peut certes être une substance pharmacologiquement inactive, mais il peut également s'agir d'une opération fictive ou d'une autre intervention thérapeutique dépourvue d'effets connus sur le métabolisme.
- Des facteurs statistiques perturbateurs, tels que *l'évolution naturelle* ou *la régression à la moyenne*, peuvent simuler un effet placebo.
- Parmi les mécanismes susceptibles d'entraîner une réponse au placebo, on discutera essentiellement le *conditionnement*, les *attentes* et la *signification*.
- De nombreuses études ont démontré que les *endorphines* sont responsables de l'effet antalgique du placebo. Celui-ci peut en effet être annulé par l'administration de naloxone, un antagoniste des opiacés.
- Des techniques d'imagerie modernes, telles que le PET ou l'IRMf ont montré que le placebo modifie l'activité neuronale au niveau du cerveau. L'action antalgique du placebo touche principalement les régions cérébrales intervenant dans la dimension évaluative, affective et sensorielle de la perception de la douleur, autrement dit la «matrice de la douleur».
- Une question importante en pratique est celle de savoir comment tirer le meilleur profit thérapeutique de cette tendance naturelle à l'autoguérisson.

## Summary

### Placebo

- *A placebo is a pharmacologically inert substance, a sham operation or other therapeutic act without an established effect on the metabolism.*
- *Natural history and regression to the mean are important statistical confounding factors for a placebo effect.*
- *Among the mechanisms involved in the placebo reaction, discussion chiefly centres on conditioning, expectation and the meaning theory.*
- *Many studies have shown that endorphins are responsible for the analgesic effect of placebos, on the grounds that placebo analgesia is compensated by the administration of naloxone, an opiate antagonist.*
- *Evidence from PET and fMRI studies suggests that placebo modifies neural activity in the brain. The brain areas responsible for the sensory, affective and evaluative dimension of a pain experience, the so-called "pain matrix", are involved in placebo analgesia.*
- *A relevant question for clinical practice is how to manage the therapeutic setting in such a way as to optimise the patient's self-healing tendency.*

## Contexte historique

«Placebo Domino in regione vivorum» – «Je plairai au Seigneur au pays des vivants» chantait-on dans la liturgie des morts du Moyen Age, selon une version qui diffère légèrement de la traduction actuelle du Psaume 116,9<sup>1</sup>. La signification religieuse du terme «placebo» a été immortalisée dans l'Angleterre du XIV<sup>e</sup> siècle: «sing a placebo». Il a d'abord été utilisé pour des chansons achetées, chantées sur la tombe, puis est peu à peu devenu synonyme de «flatter». «Placebo» signifie par conséquent littéralement «je plairai» et sous-entend le service que rend un médecin au patient qui le sollicite, alors qu'il estime ses plaintes non traitables ou imaginaires. La première mention de ce terme dans un dictionnaire médical date de 1811: «placebo» y est décrit comme «an epithet given to any medicine adopted more to please than to benefit the patient», c'est-à-dire une épithète qualifiant tout remède utilisé davantage pour plaire au patient que pour lui être réellement bénéfique. Ces médicaments fictifs ont naturellement été utilisés par de nombreux guérisseurs de manière abusive, mais cette pratique de simulation n'aurait probablement pas survécu s'il n'y avait pas aussi un élément de suggestion dans le processus.

C'est l'expérience qu'a également faite le médecin Henry K. Beecher au cours de la Seconde Guerre mondiale, alors qu'il était stationné derrière le front d'Italie. Après avoir épuisé son stock de morphine, il s'est mis à injecter aux blessés de guerre de la solution saline et ceci avec un succès étonnant. Sa publication intitulée «The Powerful Placebo» [1], dans laquelle il présente les résultats de 15 études ayant porté au total sur 1082 patients, est à l'origine de la recherche sur l'effet placebo. Dans les années 60 et 70 du siècle dernier, ce sont surtout des essais centrés sur l'aspect psychologique qui ont été réalisés. Ils ont conduit aux deux principales bases d'explications qui gardent aujourd'hui encore toute leur valeur, soit le conditionnement classique et les attentes du patient. L'article de Levine et al. [2] en 1979 a ouvert une nouvelle ère dans la recherche sur l'effet placebo: les auteurs ont en effet réussi à démontrer qu'il était possible d'annuler l'effet antalgique obtenu sous placebo par l'administration de naloxone, un antagoniste des opiacés. On en a conclu que l'action antalgique

1 «Pour que je marche devant le Seigneur, au pays des vivants» (Psaume 116,9, traduction œcuménique de la Bible [TOB]).

du placebo pourrait être générée par la libération d'opioïdes endogènes, les endorphines. La dernière étape en date a été l'intégration des techniques d'imagerie modernes. Petrovic et al. [3] ont ainsi montré dans une étude réalisée à l'aide du PET que certaines régions cérébrales impliquées dans le traitement des signaux douloureux modifiaient leur mode d'activité électrique aussi bien sous analgésie aux opiacés que dans le cadre d'un effet antalgique obtenu par placebo.

### Du point de vue conceptuel

Pour éviter tout malentendu, j'aimerais définir quelques termes qu'il convient de différencier: il faut en effet distinguer entre *placebo*, *effet placebo* et *réponse au placebo*:

Le *placebo* est une substance pharmacologiquement inactive, donc par exemple du lactose pour les médicaments per os ou une solution saline isotonique pour les médicaments administrés par injections, mais il peut aussi s'agir d'opérations fictives ou d'autres interventions dépourvues d'effets métaboliques connus.

L'*effet placebo* est la différence observée entre les effets sur deux groupes de traitements, dont l'un reçoit un placebo et l'autre rien du tout.

La *réponse au placebo* désigne au contraire l'amélioration d'un symptôme chez un individu ayant reçu un traitement fictif dont il espère un effet.

Pour comprendre le phénomène qui se cache derrière le placebo, la réponse au placebo donne évidemment beaucoup plus d'informations que l'effet placebo. Les conséquences cliniques qui découleront peut-être de la recherche sur le placebo résulteront bien davantage des progrès réalisés dans la compréhension des rapports neuropsychologiques que de l'analyse de l'effet placebo dans le cadre d'essais cliniques. Sur ce plan, la controverse initiée par Hróbjartsson et Gøtzsche [4] et qui a connu une nouvelle flambée au printemps dernier [5, 6] paraît un peu académique, car ils ont conclu à la non-existence de la réponse au placebo en se basant sur l'évidence souvent douteuse d'un effet placebo. Hróbjartsson et Gøtzsche ont trouvé dans une méta-analyse critique, qui a porté sur 114 essais cliniques ayant inclus à la fois un groupe placebo et un groupe sans aucun traitement, que l'administration d'un placebo n'apporte pas d'amélioration statistiquement significative par rapport aux patients ne recevant aucun traitement. La nouvelle s'est non seulement rapidement répandue dans le monde médical, mais le «New York Times» a lui-même repris la balle au bond et publié une note en première page sur le sujet [7]. Hróbjartsson et Gøtzsche n'ont pas trouvé d'effet placebo significatif sur des paramètres objectifs, à l'exception d'un effet légèrement significatif sur des

paramètres subjectifs, c'est-à-dire une diminution subjective de l'intensité des douleurs de 6 mm sur une échelle visuelle analogique graduée de 100 mm (VAS = Visual Analogue Scale). Cet effet subjectif ne saurait être distingué, selon les auteurs, d'informations de «complaisance» éventuelles (biais de «reporting» ou de «subordination»), puisqu'il n'y aurait eu aucune comparaison en double aveugle entre les groupes sous placebo et ceux ne recevant aucun traitement.

### Simulations: évolution spontanée et régression à la moyenne

De nombreux paramètres peuvent simuler un effet placebo et bien trop de publications sur le thème de l'effet placebo manquent d'esprit critique et pèchent par excès d'enthousiasme. Dans une certaine mesure, la métaanalyse évoquée précédemment était une provocation salutaire pour la recherche sur le placebo. Les deux principaux facteurs perturbateurs susceptibles de simuler l'existence d'un effet placebo seront discutés dans les lignes qui suivent: l'*évolution spontanée*, appelée par les anglo-saxons «natural history», et la *régression à la moyenne* (regression to the mean).

Prenons un exemple fréquent en pratique: chez l'immense majorité des personnes qui souffrent de céphalées, les douleurs finissent par disparaître à un moment ou à un autre. Tout geste thérapeutique (ou même l'absence d'intervention) entraînera inévitablement une amélioration, s'il intervient au sommet d'intensité au cours de l'évolution spontanée de l'affection. C'est la raison pour laquelle une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo typique ne pourra jamais dire combien parmi les répondants au placebo auraient été mieux même en l'absence de tout traitement. La seule façon de le savoir consisterait à tester parallèlement un groupe contrôle ne recevant aucun traitement. La figure 1  illustre le propos de manière quelque peu simplifiée.

Dans de nombreuses études en double aveugle contrôlées par placebo, on parle à tort d'un taux de réponses au placebo élevé. Si aucun groupe contrôle sans traitement n'est inclus, il n'est tout simplement pas possible d'évaluer quelle est la part des «répondants au placebo» qui seraient allés mieux sans aucun traitement.

La «régression à la moyenne» est un phénomène similaire. De nombreuses affections douloureuses chroniques, telles que les céphalées et les lombalgies, varient en intensité d'un épisode à l'autre. Si on réunit toutes les intensités des épisodes, on obtient une distribution plus ou moins normale des valeurs. Les épisodes sévères sont beaucoup plus rares et la probabilité que l'intensité des douleurs soit moindre lors d'un épisode

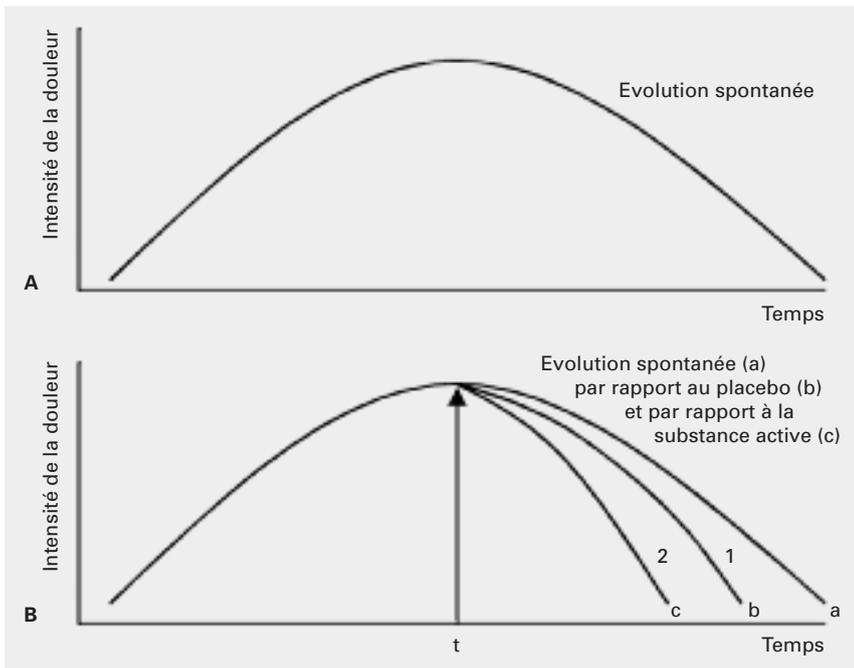


Figure 1

Evolution spontanée.

A) Evolution hypothétique d'un épisode douloureux.

B) Intervention thérapeutique à un instant donné t: (1) la différence entre (a) et (b) est l'effet placebo; (2) la différence entre (b) et (c) est l'amélioration due à l'action pharmacologique de la substance.

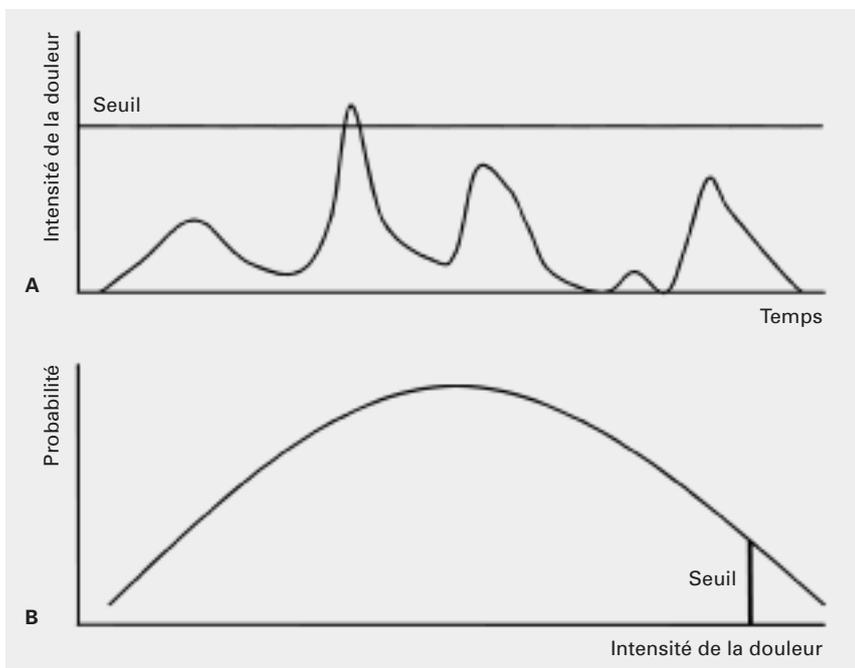


Figure 2

Régression à la moyenne.

A) Evolution dans le temps d'une douleur chronique avec le seuil à partir duquel le patient cherche de l'aide auprès du médecin.

B) Courbe de probabilité de la distribution des maxima d'intensité de la douleur avec la valeur seuil menant à une consultation médicale.

ultérieur est élevée. Si nous admettons que les patients ne consultent le médecin qu'à partir d'un certain seuil d'intensité des douleurs, les cas sévères sont surreprésentés dans les consultations médicales ou à l'entrée dans un essai clinique. D'autre part, la probabilité qu'une douleur soit moins forte peu après son pic d'intensité, c'est-à-dire lorsque le patient a recherché de l'aide auprès du médecin, est grande. C'est pourquoi un traitement en soi inefficace, mais appliqué à un moment où l'intensité des douleurs est élevée, va simuler un effet curatif, dans la mesure où il est fort probable que les plaintes iront de toute façon tôt ou tard en diminuant. La figure 2 illustre ces relations.

## Mécanismes

Dans les mécanismes conduisant à une réponse au placebo, on discute essentiellement du conditionnement, des attentes et de la signification.

Dans le conditionnement selon Pavlov, le principe actif représente le stimulus non conditionné qui déclenche une réaction, par exemple une diminution des douleurs. Le contexte global de l'application du traitement (comprimé, seringue, présence du médecin, blouse blanche, etc.) constitue le stimulus conditionné. Lorsque les deux stimuli sont appliqués simultanément de manière répétée, il en résulte un couplage qui fait que l'application du stimulus conditionné peut déclencher avec le temps à lui seul la réaction. L'expérience classique testant l'hypothèse du conditionnement est celle réalisée chez l'animal par Ader et Cohen [8]. Ces chercheurs ont administré à des rats l'immunosuppresseur cyclophosphamide avec un édulcorant, la saccharine. A l'issue de la phase de conditionnement, la saccharine exerçait à elle seule une action immunosuppressive. Les résultats de nombreuses autres études ont toutefois montré que le conditionnement ne peut pas être considéré comme le seul responsable d'une réponse au placebo. Parfois, les réponses au placebo ne correspondent en effet pas exactement aux propriétés pharmacologiques de la substance active. Dans le cadre d'une critique de la psychologie cognitive du comportement, on a cependant argumenté que le conditionnement classique est la conséquence des attentes du patient. Pour Kirsch le conditionnement classique doit par exemple simplement être compris comme un cas particulier de la théorie de l'attitude d'attente [9].

Une attitude d'attente est l'anticipation d'un état à venir. Selon la théorie de l'attente, la réponse au placebo survient par le fait qu'un sujet se fait une certaine idée de la manière avec laquelle une intervention donnée va agir. Il se peut même que ce phénomène transforme l'action pharmacologique d'un traitement en son contraire. La réponse placebo est donc la conséquence directe

du fait que le patient s'attend à ce que le traitement va agir. Benedetti et al. ont tenté de distinguer l'influence du conditionnement et celle de l'attente dans une réponse placebo [10]. Ils ont montré que le conditionnement se manifeste surtout lorsque des fonctions psychologiques inconscientes, telles qu'une sécrétion hormonale, sont impliquées, tandis que les attentes jouent un rôle lorsque interviennent des processus physiologiques conscients, comme la douleur.

La théorie de la signification part de l'idée que nous sommes en mesure d'attacher une certaine importance à certaines perceptions. Le fait que l'homme soit capable de parler est l'exemple type de ce pouvoir d'abstraction. D'après cette théorie, un médicament n'est pas seulement une simple substance chimique, mais aussi et surtout un support pour la signification que nous lui attachons et auquel nous réagissons sur la base de notre vision du monde, de nos expériences passées et de notre interprétation de la situation [11]. La théorie de la signification a reçu une confirmation empirique des études de Leuchter et al., Liebermann et al., Mayberg et al. et Wager et al., qui ont montré que le métabolisme du cortex préfrontal augmente après l'administration d'un placebo [12-15]. Cette région est associée à l'évaluation et à la génération du concept de l'importance des événements.

## Neurobiologie

L'organisme possède lui-même un système de traitement de la douleur extrêmement efficace. La morphine et les substances apparentées, les analgésiques d'action centrale, exercent une action si puissante parce qu'ils sont structurellement proches de certaines molécules que le corps synthétise lui-même pour lutter contre la douleur. Ces endorphines sont libérées dans les situations d'urgence pour atténuer la douleur et également dans des activités gratifiantes, telles qu'un marathon (runner's high), les relations sexuelles, la consommation de chocolat ou de chili.

Mais les endorphines sembleraient aussi jouer un rôle dans l'action antalgique du placebo, comme l'ont suggéré pour la première fois en 1978 les résultats de l'étude de Levine et al. mentionnée ci-dessus [2]. La naloxone, un antagoniste des opiacés, a été utilisée pour tester l'hypothèse selon laquelle l'effet antalgique du placebo serait la conséquence d'une sécrétion d'endorphines. Les sujets ont reçu un placebo contre les douleurs. Lorsque le placebo était efficace, l'effet pouvait être annulé par l'administration de naloxone. Comme la naloxone n'induit pas de douleurs par elle-même, cela prouve indirectement que l'effet placebo a probablement été généré par une action endorphinique. De nombreuses autres études ont été menées depuis

lors sur ce thème, dont certaines ont quelque peu relativisé ces premiers résultats; il s'est malgré tout dégagé un certain consensus parmi les spécialistes: les endorphines jouent au moins un rôle partiel dans l'action antalgique du placebo. Entre-temps d'autres substances médiatrices ont également été évoquées. On citera par exemple l'étude évoquée précédemment de Benedetti et al. [10], qui a mis en évidence, après une phase de conditionnement à l'aide de l'agoniste de la sérotonine sumatriptan, une augmentation des taux plasmatiques de l'hormone de croissance (GH) et une diminution du cortisol plasmatique en réponse à l'administration d'un placebo. Le système dopaminergique a été associé au comportement de récompense et le système GABA-ergique à la régression due à la peur. Ces deux systèmes font également l'objet d'intenses discussions et pourraient être des intervenants neurobiologiques dans la réponse au placebo. Il est certainement encore trop tôt pour effectuer une synthèse et tirer des conclusions définitives de ce que nous savons à ce jour, mais on peut raisonnablement postuler l'existence d'un dénominateur commun dans la tendance de l'organisme à l'autoguérison.

Des progrès ont été réalisés récemment grâce aux techniques d'imagerie modernes, telles que le PET et l'IRMf. On a ainsi pu identifier des zones du cerveau dont on pense qu'elles sont responsables de la dimension évaluative affective et sensorielle de la perception de la douleur. Ce modèle d'activité est aujourd'hui appelé «matrice de la douleur» et englobe le thalamus, le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, l'insula, le cortex de la cingula antérieure et le cortex préfrontal.

Plusieurs travaux de recherche ont montré que la réponse au placebo induit des modifications similaires de l'activité de ces régions du cerveau (voir par ex. [16, 17]). Dans la réponse antalgique au placebo, comme dans la réponse anxiolytique au placebo, c'est le même réseau neuronal modulateur des émotions, constitué du cortex cingulaire du rostrum antérieur, du cortex préfrontal dorsolatéral, de l'insula et du nucleus accumbens, qui montre une modification de son activité.

## La réponse au placebo dans la pratique clinique de tous les jours – éthique

Le rôle que joue la réponse au placebo dans la pratique quotidienne a été peu étudié. Lorsque cette question est abordée de façon sérieuse et avec une approche méthodique, on ne se trouve plus, par définition, dans le contexte d'un essai clinique, mais bien d'un travail de recherche. On peut toutefois transposer, avec la prudence qui s'impose, les résultats de ces études dans la pratique clinique de tous les jours. Il n'est pas du tout

impossible que certaines interventions pharmacologiquement actives contiennent aussi une composante placebo. Il se pourrait même que la part due au placebo de l'action globale observée soit encore plus grande lors d'un traitement par la substance active, dans la mesure où les premiers signes d'amélioration renforcent les espoirs de succès chez le patient. Il est donc très important qu'un thérapeute essaie toujours de susciter de manière crédible l'espoir d'une guérison par le traitement administré, en donnant des informations optimistes, mais aussi correctes, sur les effets du traitement administré. Une atmosphère de confiance et d'empathie peut en outre renforcer le sentiment de protection et calmer l'anxiété du patient. Celui-ci doit naturellement être encouragé à prendre des initiatives dans le processus de guérison, de manière à susciter des pensées positives et stimuler la volonté de guérison. Le recours à un certain cérémonial et à des rituels dans le processus thérapeutique peut en outre activer des ressources inconscientes, génératrices de guérison, et ne devrait pas être dénigré sous prétexte de ne pas être scientifiquement correct: un peu de «pharmagie» ne nuit certainement pas à l'action pharmaceutique.

On ne sous-estimera pas non plus, à ce propos, l'effet «nocebo»: l'envers de la médaille du placebo. Le terme analogue, issu du verbe latin «nocere», c'est-à-dire «nuire», désigne la réaction nocebo, c'est-à-dire la péjoration d'un état chez un sujet qui a reçu un traitement fictif. La crainte des effets indésirables ou les expériences malheureuses avec des traitements antérieurs peuvent avoir des répercussions négatives sur les résultats d'une nouvelle thérapie.

Tout comme la participation de l'effet placebo à l'effet global d'un traitement actif, la réaction nocebo est responsable pour une part non négligeable des effets indésirables des médicaments.

Dans la conception éthique classique, le placebo avait une connotation négative: c'est surtout l'aspect simulation du placebo qui était mis au premier plan. On pourrait évidemment penser que le fait de susciter de fausses attentes chez le patient ou de prendre des mesures en soi inefficaces est néfaste pour la relation de confiance entre le patient et le médecin. Mais les nouvelles données provenant de l'expérimentation neurobiologique sur la réponse au placebo doivent faire au minimum abandonner la vision purement négative que nous pourrions avoir sur le placebo et imposent un jugement plus nuancé. Il existe des facteurs thérapeutiques qui induisent des modifications métaboliques et qui ne peuvent pas être attribués à l'administration d'une substance pharmacologiquement active. Déterminer quels sont précisément ces facteurs et comment ils pourraient être utilisés de manière optimale dans la pratique quotidienne nécessitera encore d'autres travaux de recherche.

## Questions ouvertes pour la recherche et dans la pratique

Dans quelle mesure les réponses au placebo peuvent-elles être objectivées? La plupart des études qui se sont penchées sur cette question ont été réalisées jusqu'ici dans le domaine du traitement de la douleur. Or les douleurs sont par nature mesurables uniquement de manière subjective. Les opioïdes endogènes sécrétés dans le cadre d'une réponse au placebo sont bien responsables de l'effet antalgique du placebo, mais on postule aussi des réponses au placebo dans les maladies telles que Parkinson ou dépression. Les études devront encore montrer dans quelle mesure des réponses au placebo peuvent aussi se manifester dans d'autres maladies.

Dans les années 1980, de gros efforts ont été réalisés pour tenter d'identifier certaines caractéristiques individuelles susceptibles de favoriser les réponses au placebo, mais les recherches sur les «répondeurs au placebo» n'ont pas donné de résultats significatifs. Les observations décrites ci-dessus, qui ont montré que l'administration d'un placebo déclenche une sécrétion d'endorphines, et le fait que la bêta-endorphine est le produit, comme d'autres hormones peptidiques, d'une scission de la pro-opiomélanocortine, une protéine codée sur le chromosome 2, laissent à penser que la réponse placebo pourrait aussi comporter une composante génétique. Quoiqu'il en soit, l'idée selon laquelle il existerait un «gène placebo» n'est pas totalement dénuée de fondement.

Au-delà de ces réflexions fondamentales, il serait évidemment intéressant de disposer de données cliniques auxquelles nous pourrions nous référer dans notre pratique de tous les jours. Comment créer un contexte thérapeutique permettant de mettre à profit de manière optimale la tendance naturelle à l'autoguérison? Il ne faudrait évidemment pas s'attendre à des recettes simples, car chaque patient a sa propre histoire et son propre vécu. Mais le système de valeurs individuel, la vision du monde ou les idées sur la santé et la maladie, pour ne situer que quelques-uns des facteurs auxquels la médecine biopsychosociale attache déjà depuis longtemps une grande importance dans l'optique du traitement, jouent sans aucun doute un rôle essentiel. Ce que le patient pense de sa maladie et les idées qu'il a sur ce qui pourrait l'aider, sont des éléments absolument primordiaux dont doit tenir compte tout plan thérapeutique. Le stoïcien Epictète disait déjà au II<sup>e</sup> siècle: «Ce qui trouble les hommes, ce ne sont pas les choses, mais les jugements qu'ils portent sur les choses.» [18] Cette phrase vaut naturellement aussi pour tous ceux qui réfléchissent au phénomène du placebo.

## Remerciements

J'aimerais exprimer ici ma reconnaissance toute particulière pour leur lecture critique du manuscrit et leurs commentaires constructifs au Dr

Reto Agosti, directeur du Centre des céphalées de la Clinique Hirslanden de Zurich, à Peter Krummenacher, lic. phil., et à Roseline Porchet, pharm. dipl. ETH, du Collegium Helveticum de Zurich.

## Références

- 1 Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA*. 1955;159:1602–6.
- 2 Levine JD, Gordon NC, Bornstein JC, et al. Role of pain in placebo analgesia. *Nat Acad Sci USA*. 1979;76:3528–31.
- 3 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737–40.
- 4 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo effect powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344:1594–602.
- 5 Miller FG, Rosenstein DL. The nature and power of the placebo effect. *J Clin Epidemiol*. 2006;39:331–5.
- 6 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Unsubstantiated claims of large effects of placebo in pain: serious errors of meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;39:336–8.
- 7 Kolata G. Study casts doubt on the placebo effect. *The New York Times*. 2001. May 24th.
- 8 Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*. 1975;37:333–40.
- 9 Kirsch I. Specifying nonspecifics: psychological mechanisms of placebo effects. In: Harrington A. *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA/London: Harvard University Press; 1997. p. 166–86.
- 10 Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003;23(10):4315–25.
- 11 Schönbachler G. Der Placebo-Effekt in biosemiotischer Sicht. *Forsch Komplementärmed* 1998;5(Suppl 1):18–22.
- 12 Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*. 2002;159:509–13.
- 13 Liebermann MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage*. 2004; 22:447–55.
- 14 Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002;159:728–37.
- 15 Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004;303:1162–7.
- 16 Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppel RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on  $\mu$ -opioid receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34): 7754–62.
- 17 Petrovic P, Dietrich Th, Fransson P, et al. Placebo in emotional processing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*. 2005; 46:957–69.
- 18 Epictète. *Manuel d'Epictète*. Traduction française de Jean-François Thurot; 1899.

Correspondance:  
Dr Georg Schönbachler  
Collegium Helveticum  
Schmelzbergstrasse 25  
CH-8092 Zürich  
[georg.schoenbaechler@collegium.ethz.ch](mailto:georg.schoenbaechler@collegium.ethz.ch)