

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Hélène DURAND

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2017

Pharmacien d'officine et effet nocebo

Président : Dr Elise Verron, Maître de Conférences de Toxicologie

Membres du jury :

**Dr Catherine Rabu, Maître de Conférences de Pharmacologie et
Pharmacocinétique**

**Dr Marie Line Vrech, Docteur en Pharmacie
6 Bd Saint Aignan - 44100 NANTES**

REMERCIEMENTS

A Madame Elise Verron,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury.

A Madame Catherine Rabu,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer lors de cette thèse. Je vous remercie de votre accompagnement, votre écoute et votre disponibilité tout au long de sa rédaction.

A Madame Marie Line Vrech ,

Merci de m'avoir encadrée et fait part de votre passion pour votre métier de pharmacien lors de mon stage de 6^{ème} année. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mon binôme Marion,

Merci pour ces années passées ensemble en cours et en dehors et bien sûr merci pour les bonnes notes en TP ! Merci d'avoir pris ta journée pour être présente lors de la soutenance ça n'aurait pas été pareil sans toi !

A Morgane,

Merci pour ton aide qui m'a été précieuse pour rédiger cette thèse que ce soit au niveau informatique ou grâce à nos « après-midi thèse » qui nous ont bien fait avancer (toi plus rapidement que moi...).

A mes amis de pharma, Gwendoline, Elodie, Alexandra, Delphine, Samuel, Anthony,

Merci pour ces années à vos côtés et tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis du lycée qui pensaient certainement que cette thèse n'aboutirait jamais et qui s'enquéraient de son avancée.

A mes frères et mes parents,

Merci pour votre soutien pendant toutes ses années d'études et en particulier lors de la rédaction de cette thèse : c'est fait!

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
1. L'EFFET NOCEBO	10
1.1. Définition	10
1.1.1. Etymologie	10
1.1.2. Placebo, effet placebo, nocebo, effet nocebo	10
1.1.3. Effets spécifiques/ effets non spécifiques d'un médicament	11
1.1.4. Notion de délai d'action	12
1.2. Mécanisme d'action	13
1.2.1. Niveau physiologique	13
1.2.1.1. Régions du cerveau impliquées	13
1.2.1.2. Le rôle des prostaglandines	14
1.2.1.3. Le rôle de la cholécystokinine et des corticoïdes	14
1.2.1.4. Mécanisme opioïde	23
1.2.1.5. Mécanisme dopaminergique	29
1.2.1.6. Une prédisposition génétique au placebo ?	31
1.2.2. Niveau psychologique	33
1.2.2.1. La théorie Pavlovienne	33
1.2.2.2. Théorie de la Suggestion/méthode Coué	34
1.3. Mise en évidence de l'effet nocebo par des études cliniques	35
1.3.1. Difficultés lors de la mise en évidence d'effets indésirables liés à l'effet nocebo	35
1.3.2. Des études randomisées ont mis en évidence l'arrêt de prise de placebo de patients présents dans le bras traitement non-actif (placebo) à cause de la présence d'effets indésirables	36
1.3.2.1. Etude sur le syndrome fibromyalgique et la neuropathie diabétique	36
1.3.3. les patients informés d'un effet indésirable possible développent plus cet effet que les personnes non informées	41
1.3.3.1. Etude sur la prise de finastéride dans le cadre d'une hypertrophie bénigne de la prostate	41
1.3.4. Les effets indésirables des bras placebo reflètent ceux retrouvés dans le bras de la molécule active	43
1.3.4.1. Etudes sur les anti migraineux	43
1.3.5. Le cas des génériques	44
1.3.5.1. Etude de l'impact au niveau de l'efficacité et des effets indésirables d'un changement apparent de médicament vers un générique ou une marque différente	45
1.3.6. Des essais cliniques à la pratique clinique	49
2. LES DIFFERENTS ACTEURS DE L'EFFET NOCEBO	50
2.1. Le patient lui-même acteur de l'effet nocebo	50
2.1.1. Sa maladie	50
2.1.2. La personnalité du patient	51
2.1.3. Le rôle de l'anxiété	54
2.1.4. Le sexe	54
2.1.5. Les attentes du patient	55

2.1.6. Un questionnaire pour déterminer si un patient est nocebo-sensible ?	56
2.2. Le rôle du médecin	58
2.2.1. La réputation et l'apparence du professionnel	58
2.2.2. Les attentes du praticien	58
2.2.3. Le rôle clé de la communication soignant/soigné	61
2.2.4. Implications éthiques et le dilemme de l'information du patient.....	66
2.3. Effet nocebo de l'information.....	68
2.3.1. Paysage des médias santé en France	68
2.3.1.1. Formation des journalistes santé	68
2.3.1.2. Internet et l'information en santé	69
2.3.2. Etude mettant en évidence le rôle des médias dans l'effet nocebo.....	70
2.3.3. La dérive de l'information par les médias	71
2.3.3.1. Internet	71
2.3.3.2. Les contraintes rencontrées par les journalistes santé	72
2.3.4. Pistes pour améliorer la transmission d'information dans le domaine de la santé.....	72
2.3.4.1. Vers un encadrement plus important des médias santé ?	72
2.3.4.2. L'avenir de la transmission d'information en santé selon les journalistes santé:.....	73
2.3.4.3. La charte HON (HONcode) :	74
2.3.4.4. Développer un esprit critique face aux médias	75
3. LA PRISE EN COMPTE DE L'EFFET NOCEBO AU COMPTOIR.....	76
3.1. Pourquoi le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'effet nocebo.....	76
3.2. Un questionnaire pharmacien sur l'effet nocebo	77
3.2.1. Résultats du questionnaire	80
3.3. Le rôle majeur de la communication	90
3.3.1. Une formation universitaire des étudiants en pharmacie sur l'effet nocebo.....	91
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE.....	93

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma simplifié des effets placebo et nocebo	11
Figure 2 – Schéma définissant les effets nocebo et placebo	12
Figure 3 - Synthèse des prostaglandines (PG) et du thromboxane (TX) à partir de l'acide arachidonique via l'action des COXs (cyclo-oxygénases)	14
Figure 4 - L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)	15
Figure 5 - Les 4 groupes de l'étude (Benedetti <i>et al.</i> , 2006).....	16
Figure 6 - Résultats du groupe 1 lors de la première session (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti <i>et al.</i> , 2006)	17
Figure 7 - Résultats du groupe 2 lors de la première (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti <i>et al.</i> , 2006)	18
Figure 8 - Résultats du groupe 3 lors de la première (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti <i>et al.</i> , 2006).....	19
Figure 9 - Résultats du groupe 4 lors de la première session (noir) et la deuxième (blanc) (Benedetti <i>et al.</i> , 2006)	20
Figure 10 – Les découvertes de l'étude sur les liens unissant suggestions nocebo, anxiété, hyperalgie et hyperactivité de l'axe HHS (Benedetti <i>et al.</i> , 2006).....	22
Figure 11 - Résultats des groupes sans conditionnement (Amanzio <i>et al.</i> , 1999).....	24
Figure 12 - Les groupes avec conditionnement morphinique (Amanzio <i>et al.</i> , 1999).....	25
Figure 13 - Résultats des groupes conditionnés avec la morphine (Amanzio <i>et al.</i> , 1999)	26
Figure 14 – Les groupes conditionnés avec le kétorolac (Amanzio <i>et al.</i> , 1999)	27
Figure 15 - Résultats des groupes conditionnés avec le kétorolac (Amanzio <i>et al.</i> , 1999)	28
Figure 16 – Zones cérébrales activées lors de l'effet placebo suite à l'injection de raclopride marqué au carbone 11.....	30
Figure 17 – Les gènes susceptibles d'être impliqués dans le « placebome » (Hall <i>et al.</i> , 2015).....	32
Figure 18 - Expérience du chien de Pavlov	33
Figure 19 - Pourcentage d'effets indésirables pour le syndrome fibromyalgique en fonction du groupe étudié (Häuser <i>et al.</i> , 2012)	37
Figure 20 - Pourcentage de l'incidence d'effets indésirables pour la neuropathie diabétique en fonction du groupe étudié (Häuser <i>et al.</i> , 2012)	38
Figure 21 - Part de l'effet nocebo dans la survenue d'effets indésirables au cours de l'étude sur le syndrome fibromyalgique (Häuser <i>et al.</i> , 2012).....	39
Figure 22 - Part de l'effet nocebo dans la survenue d'effets indésirables au cours de l'étude sur la neuropathie diabétique (Häuser <i>et al.</i> , 2012).....	39
Figure 23 - Part de l'effet nocebo dans les abandons suite à des effets indésirables dans l'étude sur le syndrome fibromyalgique (Häuser <i>et al.</i> , 2012).....	40
Figure 24 - Part de l'effet nocebo dans les abandons suite à des effets indésirables dans l'étude sur la neuropathie diabétique (Häuser <i>et al.</i> , 2012).....	40
Figure 25 - Pourcentage de personnes de l'étude ayant présenté un effet indésirable en fonction du groupe étudié (Mondaini <i>et al.</i> , 2012).....	42
Figure 26 - Pourcentage d'effets indésirables en fonction des groupes placebo étudiés (Amanzio <i>et al.</i> , 2009)	44

Figure 27- Pourcentage d'effets indésirables en fonction des groupes placebo étudiés (Faasse <i>et al.</i> , 2013).....	47
Figure 28 - Nombre d'effets indésirables attendus attribués au médicament en fonction du groupe (Faasse <i>et al.</i> , 2013)	47
Figure 29 - Nombre de patient ayant attribué des effets indésirables attendus au médicament en fonction du groupe (Faasse <i>et al.</i> , 2013)	48
Figure 30 - Un item du questionnaire de Bortner.....	52
Figure 31 - Part de personnes de type A et de type B au cours de l'étude (Drici <i>et al.</i> , 1995).....	53
Figure 32 – Le questionnaire McGill.....	59
Figure 33 - Variation de la douleur dans chacun des groupes placebo en fonction du temps (Gracely <i>et al.</i> , 1985).....	60
Figure 34 - Graphique représentant le score VAS (score visuel analogique) en fonction du groupe (Varelmann <i>et al.</i> , 2010).	63
Figure 35 - . Pourcentage de patient dont l'état s'est amélioré en fonction du type de consultation (Thomas <i>et al.</i> , 1987).....	65
Figure 36 - Formations suivies par les journalistes santé (« les nouvelles pratiques du journalisme en santé » Argus de la presse/Capital Image 2016).....	68
Figure 37 - Sites consultés la dernière fois par les internautes santé (Jean-Baptiste Richard : « quelle utilisation d'internet dans la recherche d'informations santé ? »)...	69
Figure 38 - Crédibilité accordée par les internautes pour les sites visitées (Jean-Baptiste Richard : « quelle utilisation d'internet dans la recherche d'informations santé ? »)...	70
Figure 39 - La charte HON (source : https://www.hon.ch/HONcode/French/).....	74
Figure 40 - Questionnaire: Connaissance de l'effet nocebo.....	80
Figure 41 - Questionnaire: Connaissance approfondie de la notion par les pharmaciens	81
Figure 42 - Questionnaire: Impact clinique de l'effet nocebo.....	82
Figure 43 - Questionnaire: Prise en compte dans la pratique officinale.....	83
Figure 44 - Questionnaire: Nécessité d'approfondir la notion lors des études de pharmacie	84
Figure 45 - Questionnaire: Attitude adoptée par les pharmaciens face à des patients anxieux.....	85
Figure 46 - Questionnaire: Attitude adoptée par le pharmacien face à des patients relatant fréquemment des effets indésirables.....	86
Figure 47 - Questionnaire: Attitude du pharmacien lors de la délivrance d'un traitement	87
Figure 48 - Questionnaire: Efficacité des génériques perçue par le patient refusant la substitution.....	88
Figure 49 - Questionnaire: Effets indésirables des génériques perçus par le patient refusant la substitution.....	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Score de douleur ressentie en fonction du groupe (Benedetti <i>et al.</i> , 2006)..	21
Tableau 2 - Concentration plasmatique d'ACTH et de cortisol en fonction du groupe (Benedetti <i>et al.</i> , 2006).....	21
Tableau 3 - Les différents groupes de l'étude (Thomas <i>et al.</i> , 1987)	64

ABREVIATIONS

COX : Cyclo-oxygénase

CCK : Cholécystokinine

Axe **HHS** : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

ACTH : Adreno Cortico Tropic Hormon = adrénocorticotrophine

CRH : Corticotropin Releasing Hormon= corticoréline

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

INPES :Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

HAS : Haute Autorité de Santé

HON : Health On the Net

INTRODUCTION

L'effet nocebo est beaucoup moins connu et étudié que son alter ego positif l'effet placebo. Cependant il peut avoir des conséquences cliniques importantes au même titre que l'effet placebo s'il n'est pas bien appréhendé par les professionnels de santé et en particulier par le pharmacien d'officine. En effet, l'effet nocebo peut être responsable d'une majoration d'effets indésirables mais également d'une diminution d'efficacité lors de la prise d'un traitement.

Le but de ce travail est de définir ce qu'est l'effet nocebo, quels sont les facteurs rentrant en compte dans son apparition et en quoi le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans sa prise en charge.

Nous verrons dans un premier temps ce qu'est l'effet nocebo, ses mécanismes d'action aussi bien physiologiques que psychologiques mais également les différentes études le mettant en évidence.

Dans la seconde partie nous détaillerons le rôle des différents acteurs de l'effet nocebo : le patient, son médecin, les médias et en quoi ceux-ci peuvent influencer une réponse positive ou négative à un traitement.

Enfin nous nous attarderons sur le rôle qu'a à jouer le pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'effet nocebo mais également sur les connaissances de la profession à ce sujet via un questionnaire.

1. L'EFFET NOCEBO

1.1. Définition

1.1.1. Etymologie

Le mot nocebo tire son origine du verbe *nocere* (nuire en latin), « *nocebo* » signifie donc littéralement « je nuirai » en latin.

On peut opposer son étymologie à celle du mot placebo qui est issu du verbe « *placere* » (plaire en latin) qui signifie de la même façon « je plairai ».

Ce terme a été pour la première fois introduit par le médecin Walter Kennedy en 1961 sous le nom de « réaction nocebo » (Kennedy *et al.*, 1961) quelques années après que Henry Beecher (Beecher *et al.*, 1955) également médecin, ait publié un article d'une grande importance sur l'effet placebo. Dans cet article Henry Beecher évoque la toxicité du placebo sans pour autant introduire le terme de nocebo.

Le terme « nocebo » est à l'origine utilisé pour nommer l'équivalent négatif du phénomène placebo et ainsi distinguer les effets voulus et ceux non voulus de l'effet placebo.

1.1.2. Placebo, effet placebo, nocebo, effet nocebo

Les placebos se différencient de ce qu'on appelle « l'effet placebo ».

Si un placebo ne peut avoir de propriétés sans la contribution de l'effet placebo/nocebo, un médicament actif peut tout à fait engendrer un effet placebo voire nocebo.

Le terme « **placebo** » est utilisé pour décrire une substance inactive n'ayant aucune propriété pharmacologique.

L'effet placebo peut se définir quant à lui par l'« effet thérapeutique obtenu par l'administration de comprimés, de liquides, d'injections et toutes procédures qui n'ont pas d'effet spécifique sur la maladie à traiter » (Lemoine, *le mystère du nocebo*, 2011).

Le terme « **nocebo** » pour sa part est utilisé pour décrire une substance inactive qui va provoquer des attentes négatives. Un placebo entraînant majoritairement un effet nocebo serait donc appelé « nocebo ».

L'effet nocebo peut se définir comme l'inverse de l'effet placebo. Une substance inactive pharmacologiquement, une procédure factice (...) peut entraîner une réaction nocive chez le patient : on peut alors parler d'effet nocebo. Un médicament actif entraînant un effet négatif non spécifique sur une maladie donnée peut également entrer dans le champs de définition de l'effet nocebo. Mais l'effet nocebo peut aussi se manifester par des symptômes proches de ceux attendus avec la molécule active administrée ce qui explique la complexité de sa mise en évidence non seulement dans les essais cliniques mais également dans la pratique clinique de tous les jours.

1.1.3. Effets spécifiques/ effets non spécifiques d'un médicament

Les effets de tous traitements médicaux sont en effet divisés en deux types : effets spécifiques et effets non spécifiques.

Les effets spécifiques sont causés par la réponse attendue du médicament, ils peuvent être expliqués dans le cadre du médicament par sa pharmacodynamie c'est à dire l'effet lié à la fixation de la molécule à son récepteur.

Une vision simplifiée de l'effet placebo et nocebo pourrait conduire au schéma suivant (figure 1) :

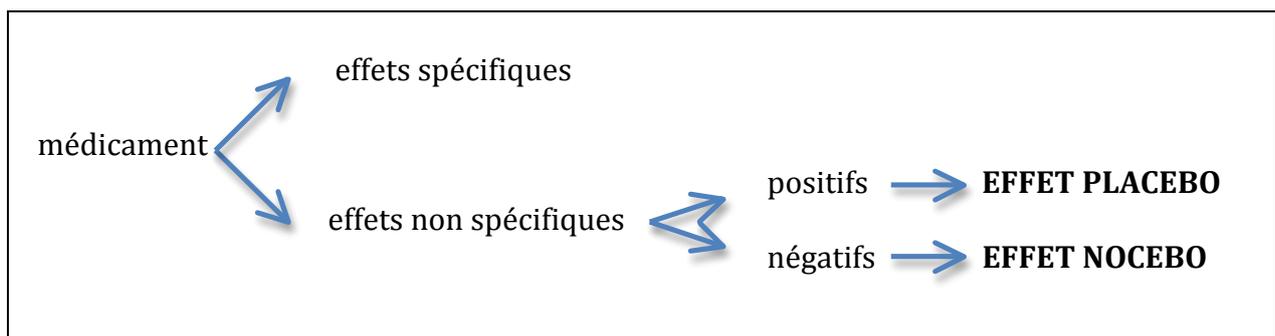


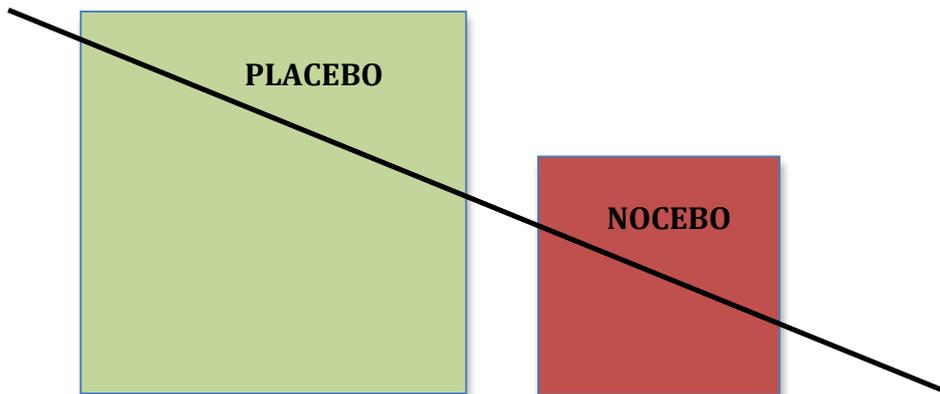
Figure 1 - Schéma simplifié des effets placebo et nocebo

En réalité, la définition se veut plus complexe certains effets étant non spécifiques mais bien liés à la prise de la molécule comme par exemple la survenue de nausées, vomissements, maux de tête apparaissant après la prise d'un traitement sans que le mécanisme ne soit pleinement élucidé.

EFFETS THERAPEUTIQUES

EFFETS INDESIRABLES

**EFFETS NON LIES A
LA MOLECULE**



**EFFETS LIES A LA
MOLECULE**

Figure 2 - Schéma définissant les effets nocebo et placebo

L'effet placebo correspond à l'effet thérapeutique obtenu non lié à la molécule. L'effet nocebo quant à lui correspond à la survenue d'effets indésirables non liés à la molécule. Les effets indésirables liés à la molécules peuvent être spécifiques c'est à dire dus là la liaison de la molécule à son récepteur. Ils peuvent être également non spécifiques mais liés cependant à la molécule sans que le mécanisme d'action ne soit clairement élucidé.

1.1.4. Notion de délai d'action

Le délai de survenue du symptôme permet également de différencier un effet indésirable entrant dans le champ d'action de l'effet nocebo d'un effet indésirable non lié à cet effet. Cette notion de délai de survenue de symptôme est aussi applicable dans le cadre de l'effet placebo :

Par exemple, si suite à la prise de paracétamol une personne se sent mieux au bout de quelques minutes alors que le délai d'action est d'une heure, on peut parler d'effet placebo.

Inversement on peut parler d'effet nocebo si un patient présente les effets indésirables d'un traitement actif avant que celui-ci ne soit en quantité suffisante dans l'organisme pour présenter de tels effets.

1.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'effet nocebo comme celui de l'effet placebo restent encore mal connus. Plusieurs hypothèses sont cependant avancées pour expliquer la survenue de ces effets.

1.2.1. Niveau physiologique

Des études réalisées dans le domaine de la douleur ont permis d'identifier différentes substances endogènes qui permettraient de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'effet nocebo.

1.2.1.1. Régions du cerveau impliquées

Une étude récente publiée dans le magazine *Pain* (Schmid *et al.*, 2013) a permis d'identifier différentes régions du cerveau impliquées dans l'effet placebo et nocebo grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette étude a montré que l'effet placebo antalgique se manifeste par une activation réduite du cortex somatosensoriel mais également de l'insula et de l'amygdale.

Le cortex pré-frontal joue également un rôle clé dans l'antalgie placebo. En effet, une antalgie placebo issue des attentes positives du sujet sur un possible contrôle de la douleur se manifeste par une activation du cortex pré frontal ventro-latéral. Cette antalgie placebo se fait via l'interaction du cortex pré-frontal ventro-latéral avec le nucleus accumbens et par suppression de l'activation de l'amygdale (Tracey *et al.*, 2010).

Les zones du cerveau impliquées dans l'effet nocebo sont en revanche moins étudiées. Les chercheurs ont cependant observé une augmentation de l'activité de l'insula mais également du cortex somatosensoriel (Schmid *et al.*, 2013) lors d'une hyperalgie liée à un effet nocebo. L'hippocampe jouerait également un rôle dans la médiation de l'effet nocebo ainsi que les zones impliquées lors de l'anxiété par anticipation (Tracey *et al.*, 2010).

1.2.1.2. Le rôle des prostaglandines

Une étude récente réalisée par Benedetti en 2014 (Benedetti *et al.*, 2014) montre que des attentes négatives du sujet, éléments majeurs de l'effet nocebo, entraînent un renforcement de l'activité des COXs (cyclo-oxygénases) se traduisant par une augmentation significative du taux salivaire de prostaglandines et de thromboxanes comparés à un groupe contrôle. Les attentes négatives des sujets de l'étude concernaient la possibilité de survenue de maux de tête en altitude ce dont ils avaient été informés contrairement au groupe contrôle. Ce renforcement de la voie des COXs /prostaglandines a pour conséquence directe une augmentation de la douleur chez le sujet.

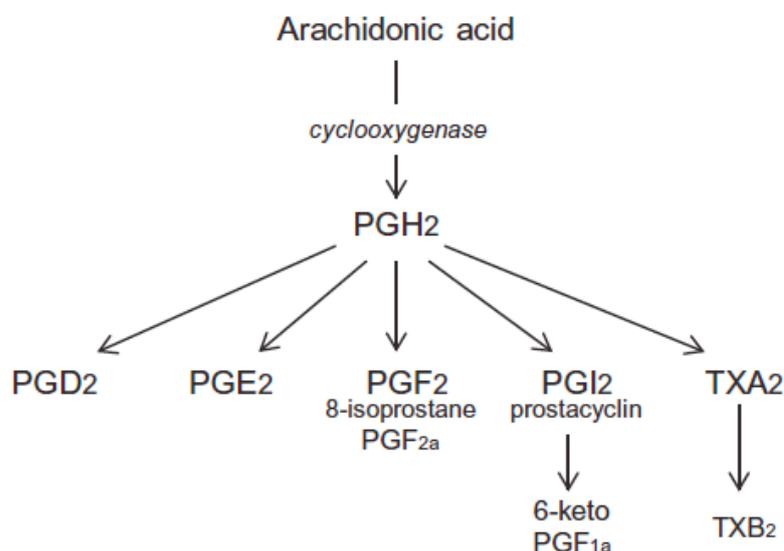


Figure 3 - Synthèse des prostaglandines (PG) et du thromboxane (TX) à partir de l'acide arachidonique via l'action des COXs (cyclo-oxygénases)

1.2.1.3. Le rôle de la cholécystokinine et des corticoïdes

La cholécystokinine (CCK) est une hormone peptidique gastro-intestinale sécrétée par la muqueuse du duodénum. Cette hormone joue un rôle dans la digestion, dans la sensation de satiété, mais également dans le cadre de la douleur.

Cette hormone semble également intervenir dans le mécanisme d'action de l'effet nocebo : son activité a été montrée grâce à l'utilisation du proglumide un antagoniste de ses récepteurs dans une étude de 2006 (Benedetti *et al.*, 2006).

Lors de cette même étude il a été également montré que les corticoïdes pouvaient être impliqués dans l'effet nocebo. En effet, cette étude indique qu'une induction verbale d'hyperalgie nocebo est associée à une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) avec une augmentation des taux de cortisol et d'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormon). L'ACTH est une hormone produite par l'hypophyse qui va stimuler la glande surrénale et ainsi permettre entre autre la production de corticoïdes dont le cortisol.

Les taux plasmatiques de cortisol et d'ACTH ont été étudiés lors de cette étude car ils sont sensibles à un certain nombre de facteurs de stress (ici une douleur provoquée de type ischémique). Sous l'impact d'un stress, l'hypothalamus va en effet sécréter une hormone la CRH, (Corticotropin-Releasing Hormon) qui va elle-même stimuler l'hypophyse. L'hypophyse va alors sécréter sous son action de l'ACTH. L'ACTH ensuite va induire, entre autre, une sécrétion de cortisol par les glandes surrénaliennes comme le montre la figure 4.

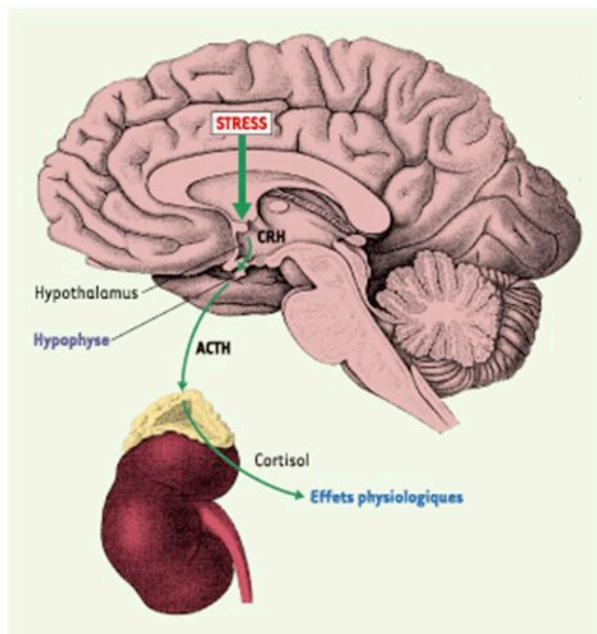


Figure 4 - L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Etude (Benedetti *et al.*, 2006)

Lors de cette étude, une douleur au bras de type ischémique a été engendrée grâce à un système de garrot chez des volontaires sains lors de deux sessions. On a mesuré lors de ces deux sessions la douleur ressentie (échelle numérique allant de 0 à 10) ainsi que les taux plasmatiques de cortisol et d'ACTH chez les participants (n=49) qui étaient répartis aléatoirement en 4 groupes. Les 4 groupes sont ceux représentés par la figure 5 :

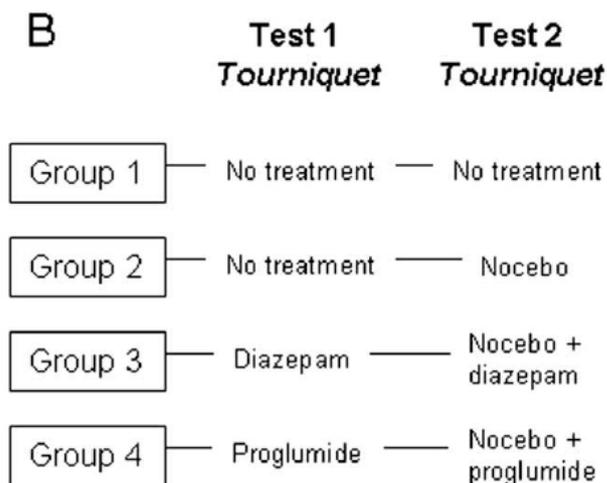


Figure 5 - Les 4 groupes de l'étude (Benedetti *et al.*, 2006)

-Le premier groupe n'a pas eu de traitement que ce soit lors de la première session ou la deuxième

-Le deuxième groupe n'a pas eu de traitement lors de la première session mais lors de la deuxième session ce groupe a pris part à une procédure nocebo.

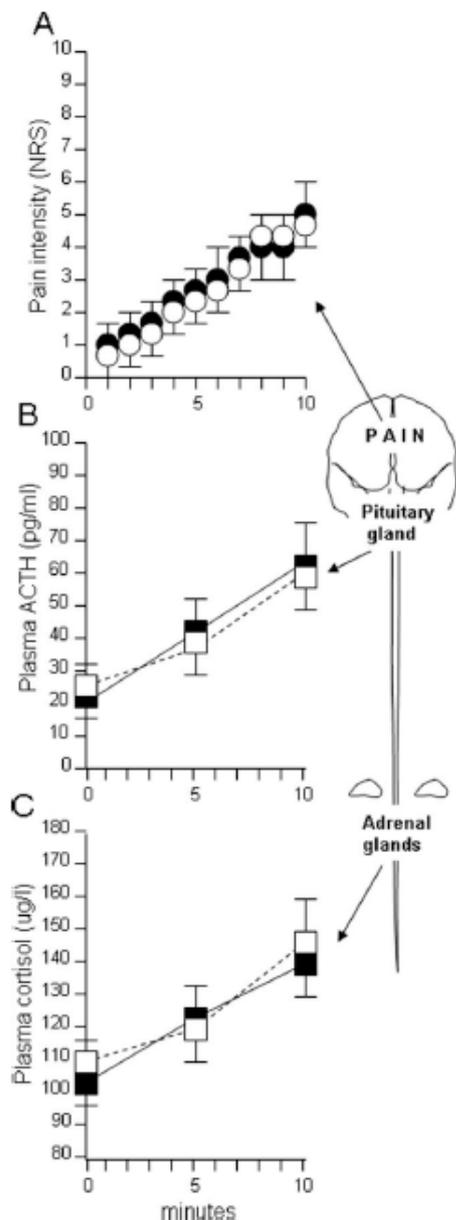
procédure nocebo : cette procédure dans cette étude consistait à administrer aux participants une gélule ne contenant aucune molécule active (un placebo), 5 min avant le début du test entraînant la douleur tout en leur disant que cette gélule pouvait entraîner une douleur plus importante et plus rapide que lors de la première session. On a également dit aux participants qu'ils étaient libres d'arrêter à tout moment le test. Cette condition expérimentale est représentative d'une situation lors de laquelle un événement stressant est anticipé.

-Le troisième groupe lors de la première session a reçu du diazépam, une benzodiazépine utilisée ici pour ses propriétés anxiolytiques. Le diazépam a été administré par voie intraveineuse 30 minutes avant le test et ce pendant 10 minutes. La dose de diazépam administrée était de 0.28mg/kg pour un débit de 0.028mg/kg/mn. Lors de la deuxième session, on leur a également administré du diazépam mais en l'incluant cette fois dans une procédure nocebo décrite précédemment.

-Le quatrième groupe quant à lui a reçu du proglumide, un antagoniste de la cholécystokinine, par voie intraveineuse, 30 minutes avant le test et pendant 10 minutes. La dose de proglumide administrée était de 1.5mg/kg pour un débit de perfusion de 0.15mg/kg/mn. Lors de la deuxième session, les participants recevaient comme lors de la première session du proglumide par voie intraveineuse mais ici dans le cadre d'une procédure nocebo.

Résultats de l'étude

Groupe 1 : L'induction d'une douleur ischémique dans le groupe 1 a entraîné une douleur dont l'intensité augmente au cours du temps. Il en va de même pour les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol (figure 6). Il n'y a pas eu de différence significative relevée entre le premier test (carré noirs ou ronds noirs) et le deuxième (carrés blancs ou ronds blancs) ce qui traduit une stabilité des conditions expérimentales lors des deux tests.



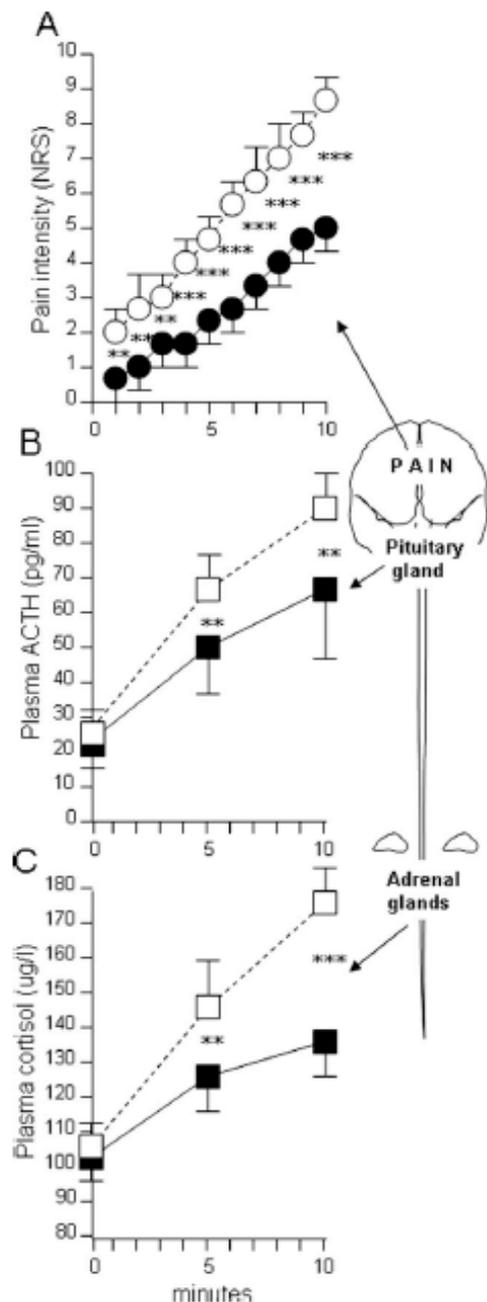
groupe 1 :

-première session : pas de traitement

-deuxième session : pas de traitement

Figure 6 - Résultats du groupe 1 lors de la première session (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti *et al.*, 2006)

Groupe 2: l'effet nocebo engendré par les suggestions verbales effectuées lors de la deuxième session (« le médicament va augmenter la douleur » et « vous pouvez abandonner à tout moment ») s'est manifesté par une augmentation de la douleur ressentie ainsi qu'une hyperactivité de l'axe HHS (augmentation des concentrations plasmatiques d'ACTH et de cortisol) par rapport à la première session comme le montre la figure 7.



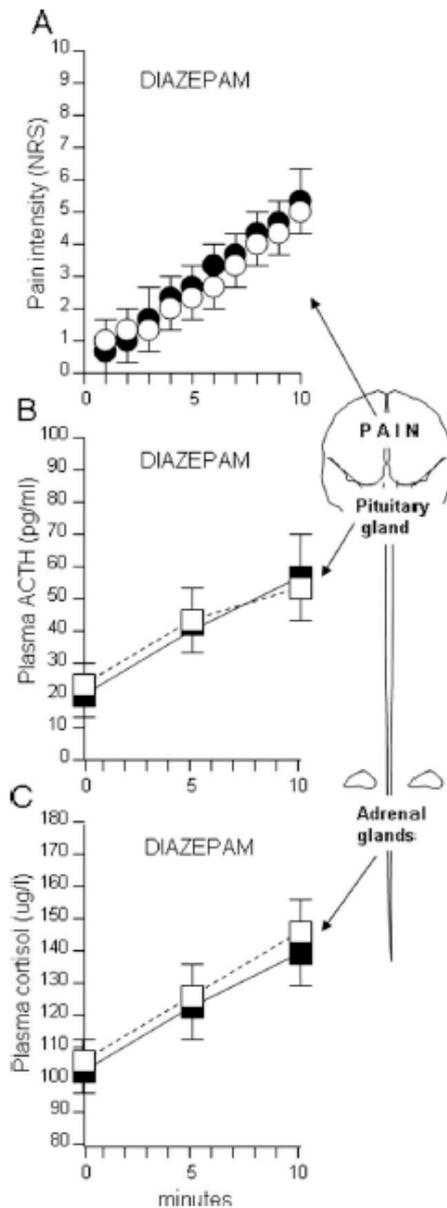
groupe 2 :

-première session : pas de traitement

-deuxième session : procédure nocebo

Figure 7 - Résultats du groupe 2 lors de la première (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti *et al.*, 2006)

Groupe 3: L'administration de diazépam lors de la deuxième session a bloqué l'hyperalgie induite par l'effet nocebo mais également l'hyperactivité de l'axe HHS également induite par ce même effet nocebo. Il n'y a pas eu de différence entre le premier (procédure témoin) et le deuxième test (procédure nocebo) au niveau de la douleur ressentie et des concentrations plasmatiques d'ACTH et cortisol comme le montre la figure 8 :



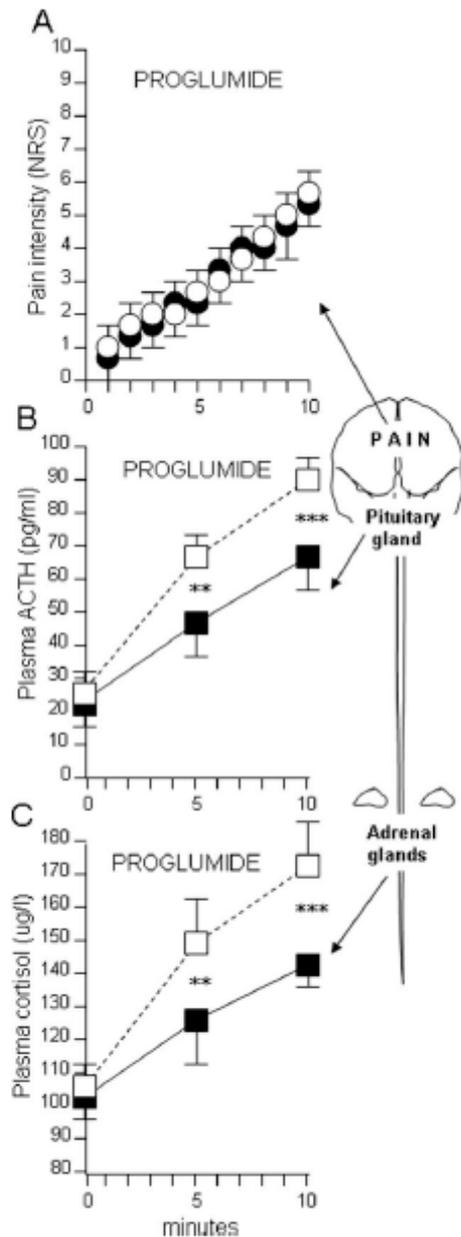
groupe 3 :

-première session : diazépam

-deuxième session : procédure nocebo + diazépam

Figure 8 - Résultats du groupe 3 lors de la première (noir) et la deuxième session (blanc) (Benedetti *et al.*, 2006)

Groupe 4 : Lors de la deuxième session (procédure nocebo), la proglumide administrée a seulement bloqué l'hyperalgie induite par l'effet nocebo mais n'a pas eu d'impact sur l'hyperactivité de l'axe HHS induite par l'effet nocebo comme le montre la figure 9 :



groupe 4 :

-première session : proglumide

-deuxième session : procédure nocebo+ proglumide

Figure 9 - Résultats du groupe 4 lors de la première session (noir) et la deuxième (blanc) (Benedetti *et al.*, 2006)

Le diazépam et la proglumide n'ont pas d'effet analgésique lorsque l'on sort du cadre de la procédure nocebo comme le montre les premiers tests réalisés dans les groupes qui ne montrent pas de différences de scores significatives au niveau de la douleur ressentie que l'on soit dans un groupe avec traitement (groupe 3 et 4) ou sans traitement (groupe 1 et 2).

Au contraire, une baisse significative de la douleur ressentie a été démontrée dans les conditions du nocebo pour les groupes avec traitement (groupe 3 et 4) par rapport au groupe sans traitement (groupe 2) :

Procédure nocebo :

Groupe	Score de douleur ressentie (t=10mn)
Pas de traitement (groupe 2)	8.61 ± 0.96
Diazépam (groupe3)	5.16 ± 0.57
Proglumide (groupe 4)	5.58 ± 0.9

Tableau 1 - Score de douleur ressentie en fonction du groupe (Benedetti *et al.*, 2006)

En revanche, il n'y a pas eu de différence significative lors des seconds tests pour le groupe avec la proglumide (groupe 4) et le groupe nocebo sans traitement (groupe 2) au niveau des taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol.

Il y a eu une diminution significative cependant du taux d'ACTH et de cortisol dans les conditions nocebo pour le groupe avec le diazépam (groupe 3) par rapport au groupe sans traitement (groupe 2) dans les conditions nocebo :

Groupe	Concentration plasmatique ACTH (t=10mn)	Concentration plasmatique Cortisol (t=10mn)
Pas de traitement (groupe 2)	86.69 ± 8.45 pg/ml	174.2 ± 12.46 µg/L
Diazépam (groupe 3)	54.75 ± 10.01 pg/ml	142 ± 8.31 µg/L

Tableau 2 - Concentration plasmatique d'ACTH et de cortisol en fonction du groupe (Benedetti *et al.*, 2006)

Lors de la procédure nocebo, les suggestions verbales ont entraîné un effet nocebo se manifestant par deux composantes: une hyperalgie et une hyperactivité de l'axe HHS.

L'administration d'une benzodiazépine anxiolytique (diazépam) a permis une antagonisation de l'hyperalgie nocebo mais aussi de l'hyperactivité de l'axe HHS ce qui suggère que l'anxiété joue un rôle majeur dans la survenue de ces effets.

La proglumide quant à elle a bloqué l'hyperalgie nocebo mais n'a eu aucun effet sur l'hyperactivité de l'axe HHS (sujet à des variations lors de situation stressante) ce qui suggère que des systèmes CCKergiques sont impliqués dans la composante hyperalgique de l'effet nocebo mais pas dans sa composante anxieuse.

La figure 10 propose l'explication la plus plausible au vue des données liant suggestions verbales négatives, anxiété, hyperalgie et hyperactivité de l'axe HHS :

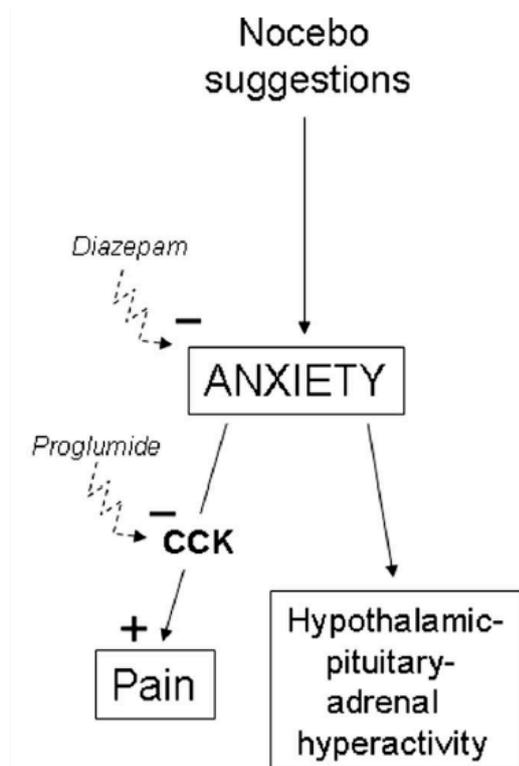


Figure 10 - Les découvertes de l'étude sur les liens unissant suggestions nocebo, anxiété, hyperalgie et hyperactivité de l'axe HHS (Benedetti *et al.*, 2006)

D'un côté les suggestions nocebo entraînent une anxiété d'anticipation et ainsi une hyperactivité de l'axe HHS.

De l'autre côté l'anxiété induite par nocebo agit au niveau des mécanismes de la douleur, en activant des systèmes CCKergiques. Ces systèmes CCKergiques font office de lien reliant l'anxiété et la douleur par leur action facilitante sur la transmission de la douleur.

Le rôle de la CCK dans l'anxiété est d'ailleurs bien documenté dans la littérature scientifique (Bradwejn *et al.*, 1992/ Rotzinger *et al.*, 2003).

Les benzodiazépines comme le diazépam avec leur action anxiolytique empêchent non seulement l'hyperactivité de l'axe HHS mais aussi l'hyperalgie liée à l'anxiété.

Les antagonistes CCK comme la proglumide n'agissent qu'au niveau de la composante hyperalgique de l'effet nocebo. Ils n'agissent pas sur la douleur en elle-même mais plutôt sur le lien reliant anxiété et douleur.

1.2.1.4. Mécanisme opioïde

Les opioïdes endogènes jouent également un rôle dans le mécanisme d'action de l'effet placebo et nocebo. Une réponse placebo importante est associée à une activation de la neurotransmission opioïde dans plusieurs régions du cerveau : le nucleus accumbens, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal et insulaire, l'amygdale et la substance grise périaqueducatale. La réponse nocebo quant à elle est associée à une réponse contraire : une inhibition de la neurotransmission opioïde via une diminution de la libération d'opioïdes endogènes (Scott *et al.*, 2008).

Les études sur l'effet nocebo étant peu nombreuses sur ce sujet, il est intéressant de voir les mécanismes physiologiques régissant la réponse placebo beaucoup plus documentée.

Une étude (Amanzio *et al.*, 1999) a souligné le rôle des opioïdes endogènes dans l'antalgie placebo tout en démontrant que dans certaines situations ce système n'intervenait pas.

Lors de cette étude une douleur de type ischémique a été engendrée chez les participants (n=229) grâce à un système de garrot. Les participants ont été répartis aléatoirement dans différents groupes. L'étude s'est déroulée sur 5 jours lors desquels un test de mesure de tolérance à la douleur a été effectué quotidiennement.

Les attentes du patient ont ici été modulées par des suggestions verbales : augmentées quand on disait au patient que la molécule aurait une action antalgique et diminuées lorsque qu'on disait au patient que la molécule administrée aurait une action neutre sur la douleur.

Les attentes peuvent se définir comme l'anticipation de ce qui va se passer d'un point de vue du patient: Si l'on dit au patient que la molécule a une action antalgique celui-ci va s'attendre à être soulagé de sa douleur lors de la prise de la molécule. Au contraire, si on lui dit que la molécule n'a pas d'action il pensera alors que la douleur restera la même qu'auparavant et ne s'attendra pas à un effet antalgique.

L'étude a voulu comparer les résultats obtenus au niveau de la tolérance de la douleur entre des groupes sans conditionnement au préalable et des groupes avec conditionnement.

Le conditionnement en psychologie est un processus stipulant qu'un individu confronter plusieurs fois à un stimulus (ici une injection de morphine ou kétorolac) aboutissant à chaque fois un effet physique ou psychique (ici un effet antalgique) pourra produire lui même cet effet physique/psychique au simple signal de la stimulation (ici une injection par voie intraveineuse d'un médicament).

Tous les médicaments utilisés dans l'étude ont été administrés par voie intraveineuse.

Tous les patients ont reçus une perfusion lente de glucose 5% par intraveineuse avant la mise en place des protocoles, de cette manière les injections de médicaments devant être faites sans que le patient ne soit au courant ont pu être réalisées.

Groupes sans conditionnement :

Groupe Témoin : pas de traitement

Groupe 1 : naloxone administrée à J2 et J4 sans prévenir le sujet (graphique A figure 11)

Groupe 2 : placebo administré à J2 en disant que c'était un puissant antalgique (graphique B figure 11)

Groupe 3 : naloxone administrée à J2 en disant que c'était un puissant antalgique (graphique C figure 11)

L'administration de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, chez le groupe 1 n'a pas modifié la tolérance à la douleur par rapport au groupe témoin.

L'administration du placebo au groupe 2 en disant qu'il s'agissait d'un antalgique puissant a entraîné une augmentation de la tolérance à la douleur chez les sujets lors de son administration (= effet placebo).

Dans le groupe 3, on a administré de la naloxone en disant aux sujet que c'était un antalgique puissant : la naloxone a alors inhibé l'effet placebo mis en évidence chez le groupe 2 et il n'y a pas eu d'augmentation de la tolérance à la douleur.

Ces résultats sont représentés par la figure 11 :

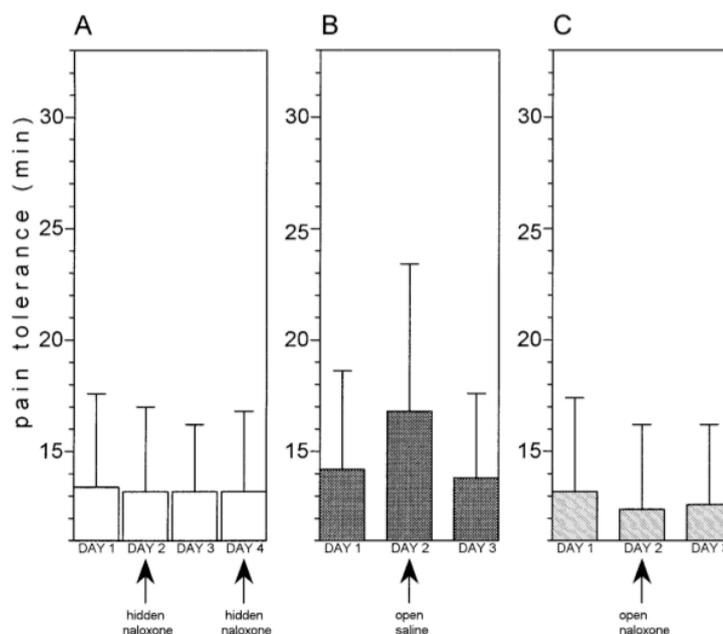


Figure 11 - Résultats des groupes sans conditionnement (Amanzio *et al.*, 1999)

Groupes avec conditionnement :

Conditionnement morphinique

La morphine est un agoniste des récepteurs opioïdes et a donc un effet antalgique important.

Les groupes conditionnés l'ont été de la manière suivante :

1) A J2 et J3 ils ont reçu de la morphine ce qui a eu pour effet d'augmenter leur tolérance à la douleur.

2) A J4, on leur a administré soit un placebo soit de la naloxone en leur disant soit que c'était à nouveau de la morphine qu'ils recevaient soit que ce produit avait une action neutre et n'interviendrait pas au niveau de la douleur ressentie :

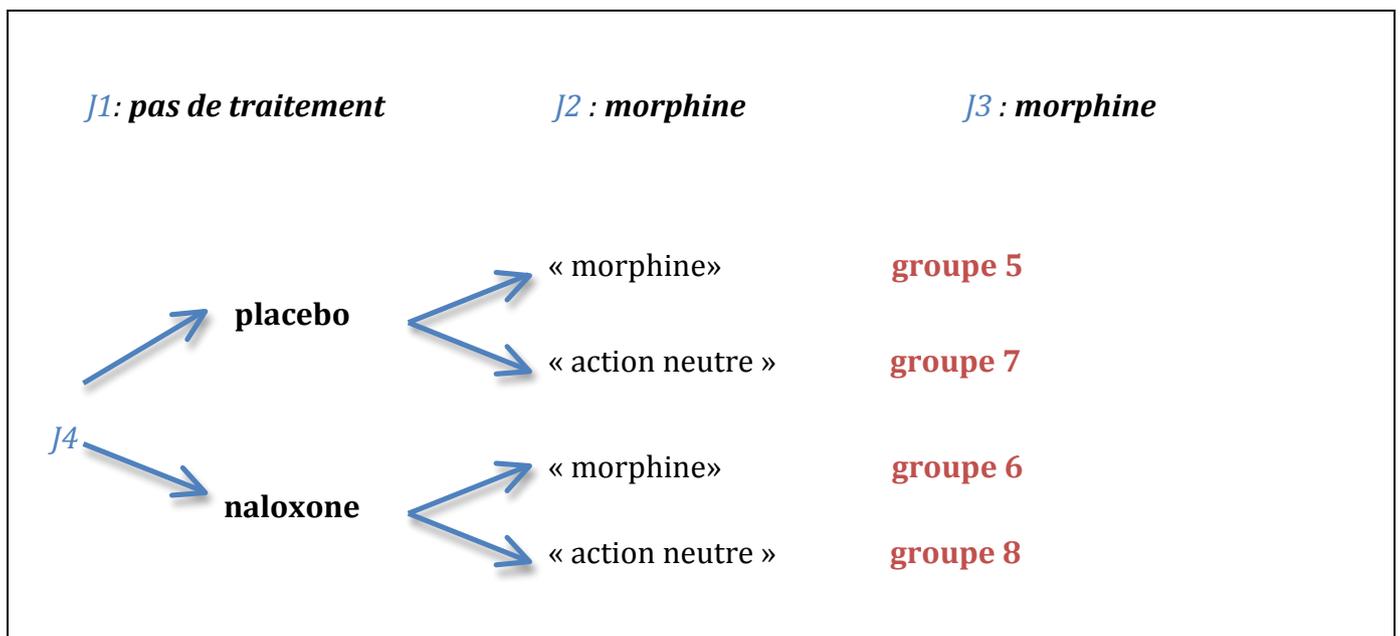


Figure 12 - Les groupes avec conditionnement morphinique (Amanzio *et al.*, 1999)

Conditionnement + attentes (groupe 5 et 6) :

Pour le groupe 5, on a administré un placebo à J4 en disant qu'il s'agissait une nouvelle fois de morphine ce qui a entraîné des attentes chez le patient. Il y a alors eu suite à cette administration une augmentation de la tolérance à la douleur même si celle-ci était moindre que lors de la véritable administration de morphine (figure 13 graphique A). Cette augmentation de la tolérance à la douleur traduit bien ici un véritable effet placebo.

Chez le groupe 6, l'administration de naloxone tout en faisant croire au patient que c'était de la morphine n'a pas entraîné d'effet placebo (figure 13 graphique B). Le seuil de tolérance à la douleur est le même qu'à J1 lorsqu'il n'y a pas eu de traitement.

Conditionnement seul groupe 7 et 8 :

Le groupe 7 a qui on a dit lors de l'administration du placebo qu'il n'aurait pas d'action sur la douleur a quand même présenté un effet placebo même si plus léger que celui relevé chez le groupe 5 (conditionnement + attentes).

Cela prouve que le conditionnement morphinique a été suffisant chez les patients pour engendrer un effet placebo sans qu'il y ait besoin d'engendrer des attentes quant à son action antalgique (figure 13 graphique C).

Le groupe 8 n'a pas présenté d'effet placebo après l'administration de naloxone présentée comme un produit neutre chez les sujets. L'effet placebo par conditionnement mis en relief dans le groupe 7 a été complètement bloqué (figure 13 graphique D).

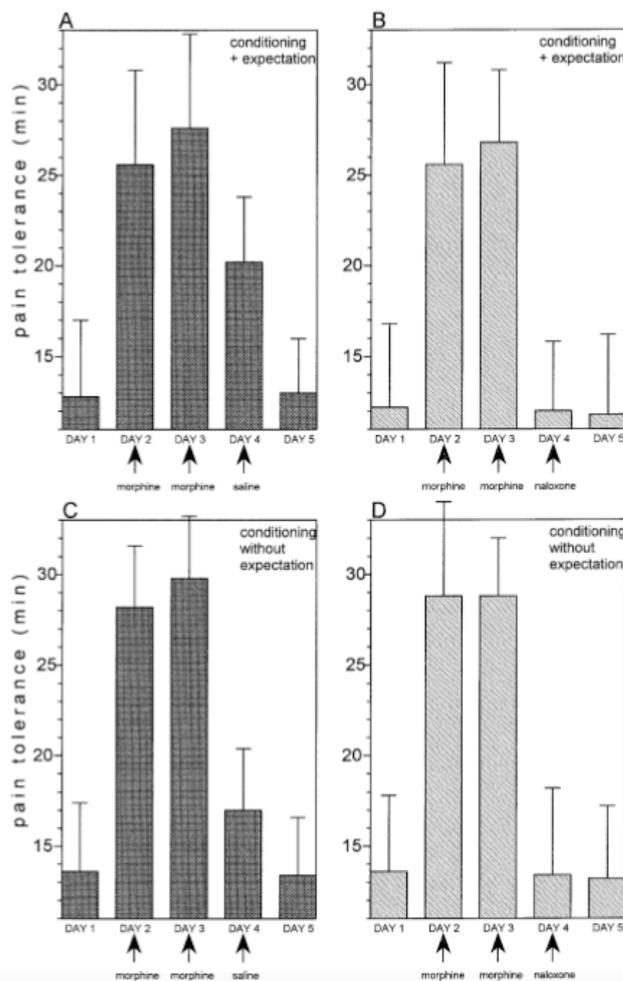


Figure 13 - Résultats des groupes conditionnés avec la morphine (Amanzio *et al.*, 1999)

Dans les 2 groupes ayant reçu de la naloxone après le conditionnement morphinique (groupe 6 et groupe 8), l'effet placebo a été complètement bloqué ce qui prouve le rôle clés des opioïdes endogènes dans l'effet placebo.

Conditionnement avec kétorolac

Le kétorolac est un anti inflammatoire non stéroïdien n'interagissant pas avec le système opioïde. Il présente également une action antalgique.

Les sujets de ces groupes ont été conditionnés de la même manière qu'avec la morphine précédemment : à J2 et J3 ils ont reçu du kétorolac ce qui a eu pour conséquence d'augmenter la tolérance à la douleur. Le 4ème jour, ils ont reçu soit un placebo soit de la naloxone en leur disant que la molécule administrée était du kétorolac ou n'avait pas d'action sur la douleur :

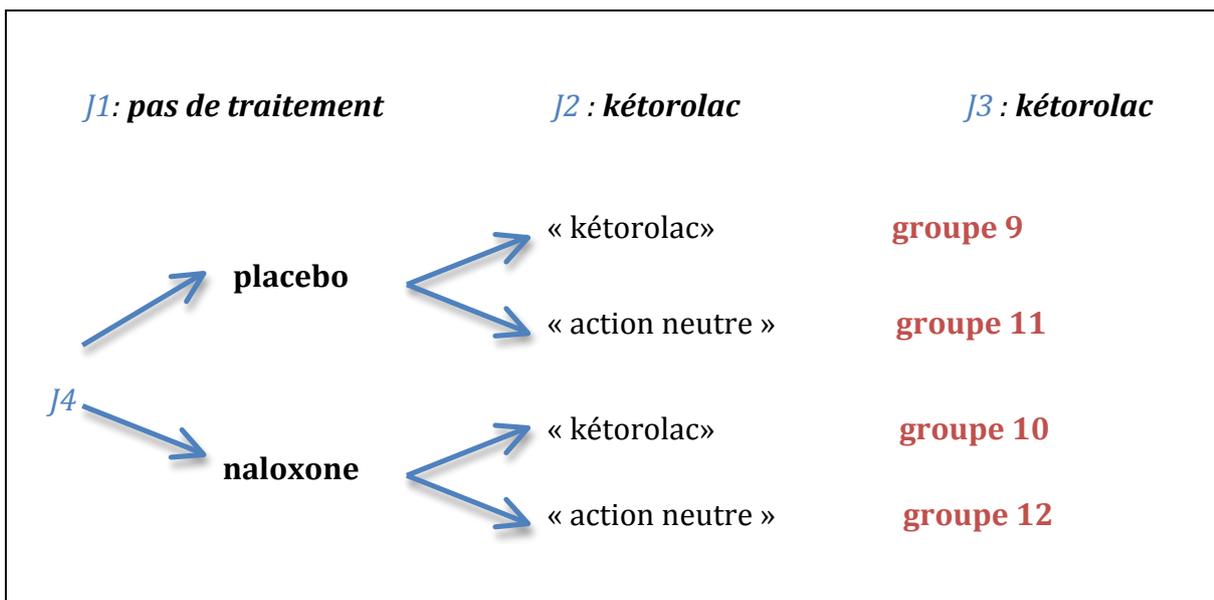


Figure 14 - Les groupes conditionnés avec le kétorolac (Amanzio *et al.*, 1999)

conditionnement + attentes (groupe 9 et 10)

Le groupe 9 a présenté un effet placebo lors de l'administration du placebo désigné comme du kétorolac ce qui s'est traduit par une augmentation de la tolérance à la douleur (figure 15 graphique A).

Le groupe 10 a présenté un effet placebo mais à niveau moindre par rapport au groupe 9 : La naloxone présentée comme du kétorolac, a bloqué de manière partielle l'effet placebo (figure 15 graphique B).

conditionnement seul (groupe 11 et 12) :

Un effet placebo a été relevé chez les sujets du groupe 11 à qui on a dit que le placebo administré n'aurait pas d'action sur la douleur. Cet effet est lié au conditionnement effectué lors des jours précédents avec l'administration du kétorolac (figure 15 graphique C).

Pour le groupe 12 ayant reçu de la naloxone, un effet placebo antalgique a été retrouvé de même intensité que celui obtenu avec le placebo du groupe 11 (figure 15 graphique D).

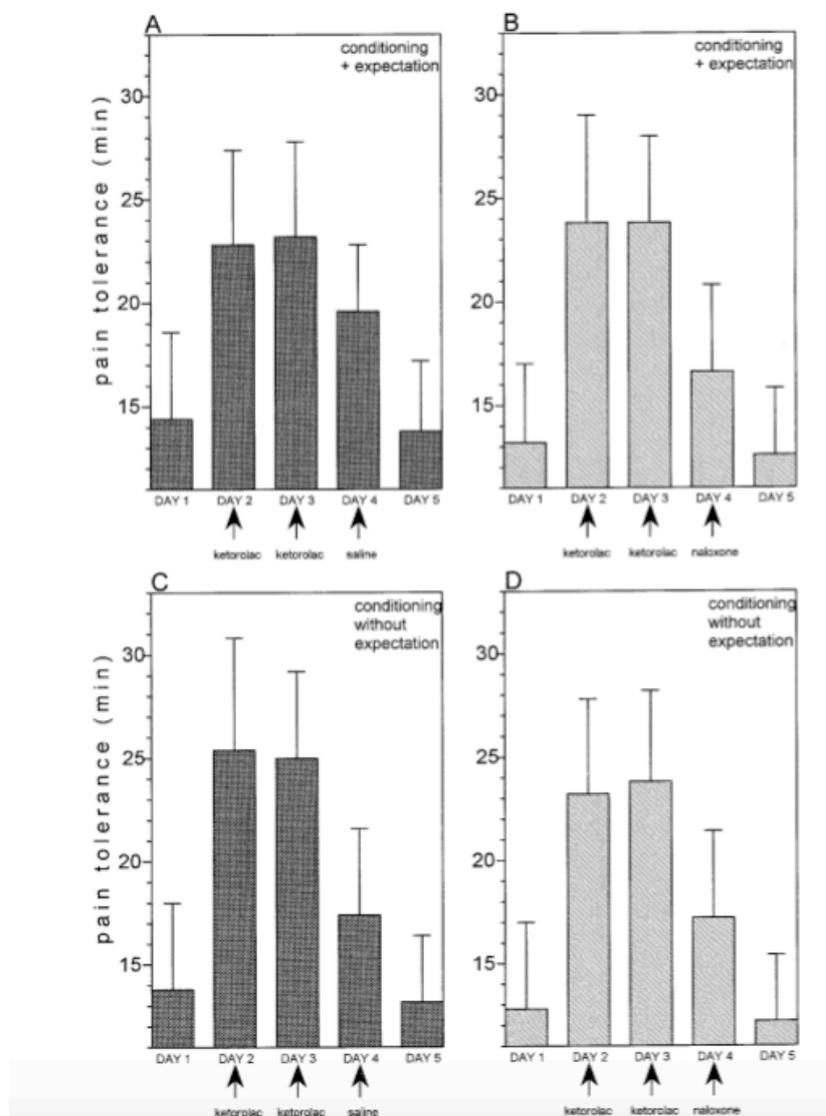


Figure 15 - Résultats des groupes conditionnés avec le kétorolac (Amanzio *et al.*, 1999)

Lorsque qu'il n'y a pas de conditionnement, l'effet placebo engendré (groupe 3) par les attentes seules du patient (=soulagement à venir de la douleur) est bloqué par la naloxone (groupe 4).

Lors du conditionnement avec la morphine, les effets placebos (attentes du patient + conditionnements ou conditionnement seul) sont bloqués totalement lors de l'administration de la naloxone.

En revanche, lors du conditionnement avec le kétorolac qui n'a aucune action au niveau opioïde, l'effet placebo engendré par les attentes du patients et le conditionnement peut être partiellement bloqué par la naloxone. L'effet placebo engendré par le conditionnement seul n'est quant à lui pas influé par l'administration de naloxone.

Les attentes du patient feraient alors intervenir le système opioïde dans tous les cas de figure comme le montre l'action de la naloxone lors du conditionnement au kétorolac associé à des attentes de la part du patient (groupe 10) bien qu'elle n'ait aucune action lors du conditionnement seul (groupe 12).

L'effet placebo antalgique induit par le conditionnement n'est pas médié de manière générale par le système opioïdes en lui même mais par des systèmes spécifiques encore mal connus dépendant de la molécule utilisée lors du conditionnement. Si un opioïde comme la morphine est utilisée, le conditionnement se fera via les récepteurs opioïdes et donc la réponse placebo due au conditionnement sera réversible par l'action de la naloxone.

En revanche, si le conditionnement se fait avec une molécule n'agissant pas sur le système opioïde, la réponse placebo due au conditionnement ne sera pas sensible à la naloxone comme on l'a vu ici avec le kétorolac.

Dans ce cas précis d'antalgie placebo non lié au système opioïde, ce serait le système endocannabinoïde qui entrerait en jeu comme le laisse penser l'étude réalisée par Benedetti en 2011 (Benedetti *et al.*, 2011). Lors de cette étude l'utilisation d'un antagoniste au récepteur cannabinoïde CB1 a bloqué la réponse antalgique placebo seulement lorsque celle-ci était obtenue après un conditionnement n'agissant pas sur le système opioïde.

1.2.1.5. Mécanisme dopaminergique

Le système dopaminergique serait également impliqué dans l'apparition d'effet placebo/nocebo comme le prouve l'étude réalisée par Scott déjà citée précédemment dans la partie sur le mécanisme opioïde (Scott *et al.*, 2008).

Dans le cadre d'une antalgie placebo, des chercheurs ont confirmé la libération de dopamine endogène lors de l'effet placebo. Lors de cette étude, les chercheurs ont utilisé la technique d'imagerie de la TEP (tomoscintigraphie par émission de positons). Ils ont d'abord injecté à des malades une molécule marquée au carbone 11, le raclopride,

un agoniste des récepteurs D2 de la dopamine, qui sera déplacée si de la dopamine vient se fixer sur ces récepteurs. L'activation du système dopaminergique se traduira alors par une variation au niveau du potentiel de liaison (%) de cette molécule marquée avec ses récepteurs.

Afin d'entraîner une réponse placebo chez les sujets (n=20), on leur a dit qu'ils participaient à une étude clinique pour comparer les effets antalgiques d'une nouvelle substance active par rapport à un placebo. Les molécules administrées étaient en réalité toutes des placebos.

La douleur chez les patients lors de cette étude a été provoquée via une administration de chlorure de sodium à 5% au niveau du muscle masseter gauche pendant 20 minutes.

Afin de mesurer l'effet placebo, la douleur des sujets a été évaluée toutes les 15 secondes pendant 20 mn lors d'une séance sans administration de placebo ainsi que lors d'une séance avec administration du placebo.

La moyenne de la douleur évaluée sans le placebo était de 31 sur une échelle visuelle analogique allant de 0 (aucune douleur) à 100 (pire douleur imaginable). La douleur moyenne avec le placebo a été évaluée à 24.

L'activation de la neurotransmission dopaminergique a été observée suite à l'administration de placebo au niveau du noyau accumbens, du putamen ainsi qu'au niveau du noyau caudé comme le montre la figure 16.

La réduction du potentiel de fixation au niveau des récepteurs D2 du noyau caudé et du putamen a été de 9% à 10%. En ce qui concerne le noyau accumbens, cette réduction du potentiel de fixation de la molécule marquée a été de 16% pour le côté droit et 10% pour le côté gauche.

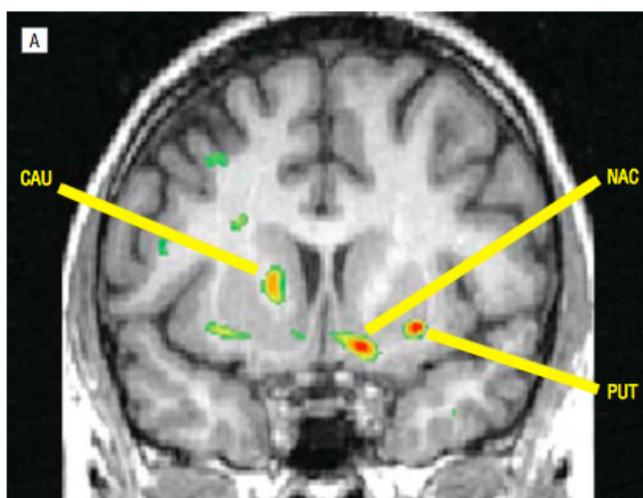


Figure 16 - Zones cérébrales activées lors de l'effet placebo suite à l'injection de raclopride marqué au carbone 11

L'administration de placebo a induit une activation de la neurotransmission dopaminergique dans certaines zones du cerveau (NAC=noyau accumbens, CAU= noyau caudé, PUT=putamen)

Cette diminution du potentiel de fixation serait dû à une sécrétion de dopamine par les participants lors de l'administration du placebo (qu'ils pensaient être une molécule avec des propriétés antalgiques).

Cette étude a également indiqué que l'effet nocebo se manifestait par une désactivation de la neurotransmission dopaminergique. En effet lors de l'administration du placebo, certains patients (n=5) ont rapporté une douleur plus importante que lors de la séance sans administration ce qui traduirait un effet nocebo. Chez ces patients, le potentiel de fixation de la molécule marquée a augmenté de 6% au niveau du nucleus accumbens et de 8% au niveau du putamen.

Cette augmentation correspondrait à une diminution de la sécrétion de dopamine endogène.

1.2.1.6. Une prédisposition génétique au placebo ?

Peu d'études ont encore été réalisées pour mettre en évidence le lien entre la génétique et les effets placebo/nocebo, la démonstration de l'existence d'un tel lien en est encore à son tout début. Cependant, une prédisposition génétique à la réponse placebo a déjà été démontrée par quelques études. Ces études mettent en évidence l'implication d'au moins 11 gènes dans la susceptibilité au placebo dont la mutation de la COMT (Catéchol-O-méthyltransférase), enzyme responsable de la dégradation des catécholamines dont la dopamine. Ces études mettent en relief le fait que des variations génétiques au niveau des voies de neurotransmissions peuvent intervenir sur la survenue d'un effet placebo.

Une étude parle même de « placebome » associant ainsi les termes « placebo » et « génome » (Hall *et al.*, 2015) pour désigner le réseau de gènes intervenant dans cette prédisposition au placebo. Les gènes pouvant faire partie de ce réseau de gènes sont répertoriés dans le tableau de la figure 17. Des variations génétiques au niveau des voies de neurotransmissions dopaminergiques, sérotoninergiques, opioïdes et endocannabinoïdes seraient à l'origine d'une susceptibilité à l'effet placebo.

Placebo pathway	Gene name	Gene symbol	Chromosomal location
Dopamine	Catechol-O-methyltransferase	<i>COMT</i>	22q11.2
	Monoamine oxidase	<i>MAO-A</i>	Xp11.3
	Dopamine B hydroxylase	<i>DBH</i>	9q34
	Dopamine receptor 3	<i>DRD3</i>	3q13.31
	Brain-derived neurotropic factor	<i>BDNF</i>	11p14.1
Serotonin	Tryptophan hydroxylase-2	<i>TPH2</i>	12q21.1
	5-Hydroxytryptamine transporter	<i>SLC6A4</i>	17q11.2
	5-Hydroxytryptamine receptor 2A	<i>HTR2A</i>	13q14.2
	Serotonin transporter gene-linked polymorphic region	<i>5-HTTLPR</i>	17q11.2
Opioid	Opioid receptor	<i>OPRM1</i>	6q25.2
Endocannabinoid	Fatty acid amide hydrolase	<i>FAAH</i>	1p33

Figure 17 – Les gènes susceptibles d’être impliqués dans le « placebo » (Hall *et al.*, 2015)

Les auteurs de cette étude suggèrent qu’avec une connaissance plus approfondie de l’effet placebo, il serait alors possible de traiter les patients de manière individuelle selon leur susceptibilité génétique au placebo : les patients les plus répondeurs n’auraient pas besoin de certain médicament aussi dosé en molécule active que les non répondeurs. Cette approche individuelle améliorerait pour beaucoup de patients leur expérience du traitement et pourrait également entraîner une diminution conséquente de survenue d’effets indésirables même si tout ceci reste très hypothétique.

En effet, la réponse placebo est multifactorielle et si la génétique joue un rôle d’autres composantes rentrent également en jeu telle que la dimension psychologique.

De plus cette approche individuelle avec une « utilisation » de l’effet placebo pose certains problèmes d’un point de vue éthique : les médecins doivent-ils dépister leur patient au niveau de leur capacité de réaction à l’effet placebo ? Faut-il informer les patients de leur capacité de réponse entraînant invariablement un biais ? Faut-il noter cette information dans leur dossier médical ? Est-ce qu’avoir une prédisposition génétique à l’effet placebo est obligatoirement synonyme d’un effet placebo important quelque soit la maladie traitée ou l’état psychologique dans lequel se trouve le patient à un moment « t » ? Autant de questions qui méritent d’être étudiées et résolues avant d’envisager une utilisation plus large du « placebo ».

Une telle disposition génétique à la réponse nocebo n’a cependant pas encore été démontrée.

1.2.2. Niveau psychologique

Différentes théories psychologiques sont également avancées pour tenter d'expliquer les mécanismes d'action des effets nocebo/placebo.

Parmi les théories proposées, la théorie pavlovienne et celle de la suggestion avec la méthode Coué, sont les plus souvent retrouvées.

1.2.2.1. La théorie Pavlovienne

Selon le psychiatre et docteur en neurosciences Patrick Lemoine auteur de plusieurs livres sur l'effet placebo et l'effet nocebo (*Le mystère du placebo* 1996 et *le mystère du nocebo* 2011, édition Odile Jacob) le conditionnement pavlovien se manifesterait sous la forme suivante en Occident : « problème de santé -> médecin -> médicament-> guérison » avec un renforcement positif à chaque fois que la prise de médicament précède la guérison (Lemoine, *le mystère du nocebo*, 2011). Ce renforcement positif se manifeste sous la forme d'agent renforçateur qui va permettre d'augmenter la probabilité de guérison lors de la prochaine prise de médicament.

Le conditionnement pavlovien ou conditionnement classique est un concept proposé par Ivan Pavlov au début du XX^{ème} siècle.

Cette théorie s'intéresse aux résultats d'un apprentissage causé par l'association entre des stimuli de l'environnement et les réactions automatiques de l'organisme.

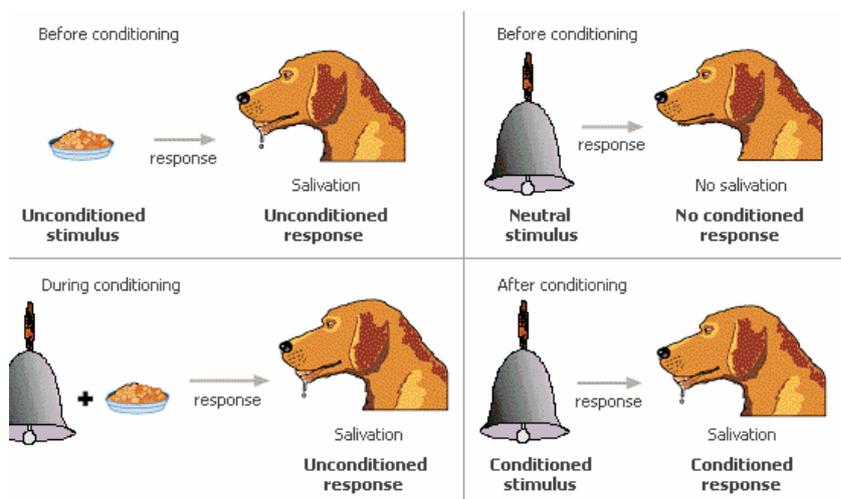


Figure 18 - Expérience du chien de Pavlov

Dans son expérience, Ivan Pavlov présente de la nourriture (stimulus inconditionnel) à un chien ce qui entraîne une salivation (réponse réflexe), il n'y a pour le moment pas de conditionnement car la salivation est un réflexe automatique qui se déclenche en réponse à la présentation de la nourriture.

On présente alors au chien un stimulus neutre comme un son (*Par exemple : son de cloche*), qui ne provoquera chez l'animal aucune stimulation. Puis, on présente de façon couplée le stimulus inconditionnel et le stimulus neutre un certain nombre de fois. Le conditionnement a lieu quand le stimulus neutre devient stimulus conditionnel, c'est à dire quand le chien salive au seul son de la cloche sans lui donner de nourriture. Cette expérience est décrite par la figure 18.

Le conditionnement de Pavlov est intéressant dans la mesure où il permet de comprendre comment se mettent en place certains apprentissages réflexes de type inconscient qui pourrait permettre d'expliquer entre autre les effets placebo/nocebo.

Exemple d'effet nocebo lié à un conditionnement pavlovien :

<p>prise d'une gélule per os avec principe actif → effet indésirable A (répété plusieurs fois)</p> <p>prise d'une gélule per os sans principe actif (=placebo) → effet indésirable A</p>
--

1.2.2.2. Théorie de la Suggestion/méthode Coué

La théorie de la suggestion et par conséquent la méthode Coué qui lui est directement liée permettent également de présenter une nouvelle hypothèse quant au fonctionnement psychologique des effets placebo et nocebo.

Théorie de la suggestion

La suggestion est une idée qui est introduite dans le cerveau de quelqu'un et qui est acceptée par la personne. Si un médecin annonce à un patient que tel traitement ou tel médicament sera efficace, alors le patient sera convaincu que c'est vrai, et cela aura un impact positif sur sa physiologie et donc sur son traitement.

Cette théorie se rapproche de la méthode Coué qui consiste à répéter une phrase positive jusqu'à ce que l'on ne puisse plus distinguer la part de réel et la part d'invention.

Méthode Coué

Emile Coué (1856-1927) est un pharmacien intéressé par la psychologie qui a basé sa méthode sur l'autosuggestion consciente, c'est à dire la création et l'acceptation de suggestions par le cerveau de phrases concrètes formulées de manière affirmative et positive ainsi répétait-il souvent lors de conférences :

« Si étant malade, nous nous imaginons que la guérison va se produire, celle-ci se produira si elle est possible. Si elle ne l'est pas, nous obtiendrons le maximum d'améliorations qu'il est possible d'obtenir ».

Coué pense que notre état mental peut influencer et même amplifier l'action des médicaments. Il a observé que ses patients qui utilisent sa suggestion consciente, « tous les jours à tous points de vue je vais de mieux en mieux », remplacent leur « pensée de la maladie » avec une nouvelle « pensée de guérison ».

Selon cette méthode, c'est l'imagination plus que la volonté qui détermine nos actes. Cette imagination est en fait l'inconscient de l'individu conçu comme une ressource qu'il faut utiliser à bon escient en y répandant des idées positives.

Il serait alors possible d'influencer favorablement notre être inconscient par la suggestion, et de cette façon d'améliorer notre état tant physique que moral. L'imagination guidée de façon consciente permettrait de conditionner notre inconscient, et de faire ainsi pencher la balance du « bon côté ». Cette conception est alors en lien direct avec l'effet placebo. Inversement des suggestions négatives pourraient être à l'origine d'un effet nocebo.

1.3. Mise en évidence de l'effet nocebo par des études cliniques

Même s'il est beaucoup moins étudié que son alter égo positif l'effet placebo, de nombreuses études cliniques ont mis en évidence l'existence de l'effet nocebo.

1.3.1. Difficultés lors de la mise en évidence d'effets indésirables liés à l'effet nocebo

Les méthodes utilisées pour enregistrer les effets indésirables influencent le type et la fréquence des effets rapportés.

Les patients rapporteront plus d'effets indésirables si on leur présente une liste de symptômes qu'ils doivent cocher que s'ils rapportent ces effets indésirables de manière spontanée.

Dans une large proportion d'études doubles aveugles, la manière dont a été rapporté l'effet indésirable subjectif d'un médicament est décrite de manière inadaptée ou alors n'est pas mentionnée.

Le problème d'évaluation des effets indésirables d'un traitement se pose également dans la pratique clinique de tous les jours.

Le symptôme rapporté est-il un effet indésirable du médicament, un symptôme de la maladie traitée, le symptôme d'une autre maladie ou une indisposition temporaire qui n'est liée d'aucune manière au traitement ou la maladie ?

Dans le cadre d'un essai clinique, l'idéal pour mettre en évidence un véritable effet nocebo serait de comparer un groupe sans aucun traitement avec un groupe prenant un placebo (un traitement non actif) : si le groupe prenant le placebo présente des symptômes plus importants et plus sévères que le groupe sans traitement on pourra alors parler de véritable effet nocebo.

Cependant en pratique, peu d'études cliniques incluent un bras sans aucun traitement. De ce fait, les effets indésirables notifiés dans les bras placebo sont appelés « nocebo-like effects » couvrant ainsi le fait que ces effets peuvent faire partie de symptômes spontanés et des manifestations de la maladie plus que d'un véritable effet nocebo.

1.3.2.Des études randomisées ont mis en évidence l'arrêt de prise de placebo de patients présents dans le bras traitement non-actif (placebo) à cause de la présence d'effets indésirables

1.3.2.1. Etude sur le syndrome fibromyalgique et la neuropathie diabétique

Une étude (Häuser *et al.*, 2012) a été réalisée par Windfried Häuser et son équipe de chercheurs portant sur l'impact de l'effet nocebo sur la survenue d'effets indésirables lors d'essais cliniques dans le cadre du syndrome fibromyalgique et la neuropathie diabétique.

Cette étude est une méta-analyse regroupant des essais cliniques randomisés double aveugle comparant un bras placebo avec un bras molécule active. La durée minimum des essais cliniques était de 2 semaines.

Les données mesurées lors de cette étude pour déterminer l'effet nocebo étaient le nombre de patients présentant au moins un effet indésirable, peu importe son intensité (légère, modérée, sévère) ainsi que le nombre d'abandons de l'essai clinique lié à des

effets indésirables que ce soit dans le bras placebo ou molécule active et ce pour chaque essai clinique.

Au total, 58 études ont été analysées dans le cadre du syndrome fibromyalgique avec 5027 patients dans les bras placebo et 5065 patients dans les bras ayant une molécule active pharmacologiquement.

Dans le cadre de la neuropathie diabétique, 62 études ont été analysées avec 5086 patients ayant le placebo et 5296 ayant une molécule active.

Résultats pour le syndrome fibromyalgique :

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable dans les groupes placebo est de 59.9% et celui pour les patients prenant la molécule active est de 73.3% (figure 19).

Sur ces 73.3% on peut estimer que pour 81.7% des patients, ces effets indésirable sont liés à un effet nocebo.

Effet nocebo : Afin de déterminer si un effet indésirable observé dans le groupe prenant la molécule active est lié à un effet nocebo, les chercheurs ont séparé les effets indésirables spécifiques de la molécule de ceux dit non spécifiques qui seraient alors liés à un effet nocebo.

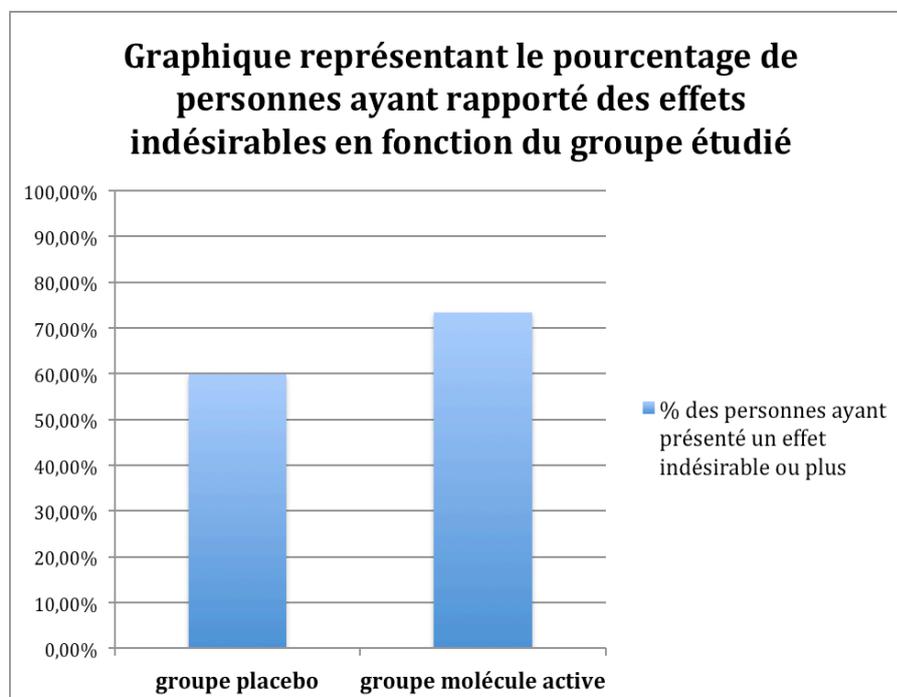


Figure 19 - Pourcentage d'effets indésirables pour le syndrome fibromyalgique en fonction du groupe étudié (Häuser *et al.*, 2012)

En ce qui concerne l'**abandon d'essais cliniques**, dans les groupes placebo, 9.6% des patients ayant arrêté l'essai l'ont fait suite à la survenue d'effets indésirables et 16.3% dans les groupes avec la molécule active.

Sur ces 16.3%, 58.9% des abandons seraient liés à un effet nocebo dans les groupes molécule active.

Résultats neuropathie diabétique :

Une apparition d'**effets indésirables** est présentée chez 46.2% des patients dans le groupe placebo et 63.5% dans les groupes prenant la molécule active (figure 20).

Sur ces 63.5%, 72.8% seraient liés à un effet nocebo.

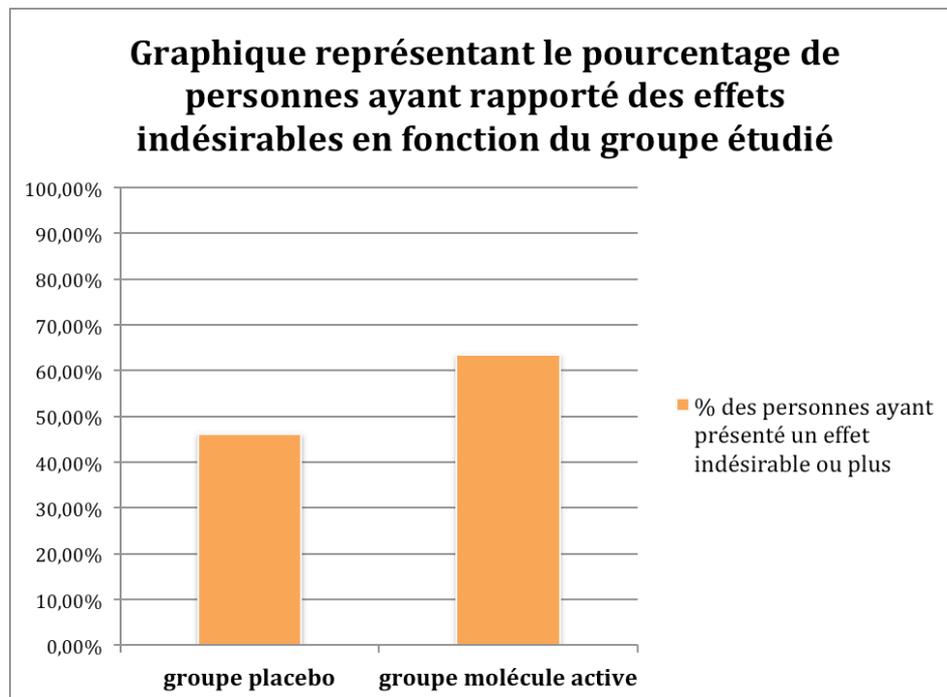


Figure 20 - Pourcentage de l'incidence d'effets indésirables pour la neuropathie diabétique en fonction du groupe étudié (Häuser *et al.*, 2012)

Les **abandons d'essais** liés à des effets indésirables représentent 5.8% des arrêts des patients dans les bras placebo et 13.2% des arrêts des patients dans les bras molécule active. Sur ces 13.2%, 43.9% seraient liés à un effet nocebo.

Part de l'effet nocebo dans l'apparition d'effets indésirables :

Sur la totalité des patients ayant présenté au moins un effet indésirable lors des études, 82% seraient liés à un effet nocebo pour les études sur le syndrome fibromyalgique (figure 21) :

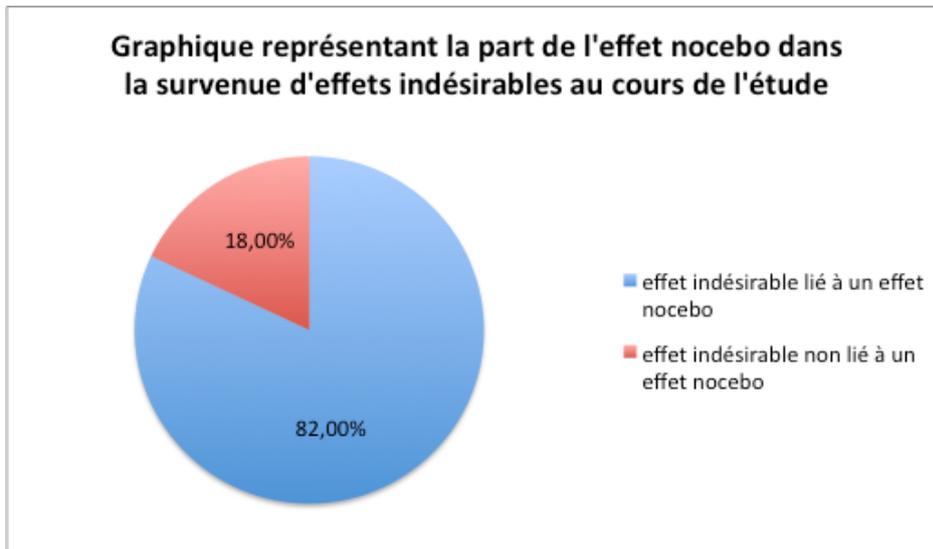


Figure 21 - Part de l'effet nocebo dans la survenue d'effets indésirables au cours de l'étude sur le syndrome fibromyalgique (Häuser *et al.*, 2012)

La survenue d'effets indésirables dans les essais sur la neuropathie diabétique seraient liés à 73% à un effet nocebo (figure 22):

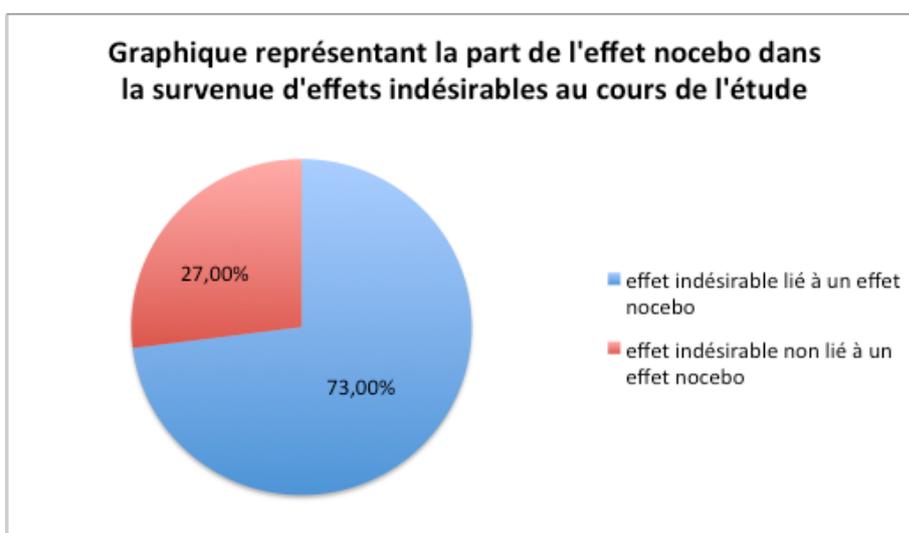


Figure 22 - Part de l'effet nocebo dans la survenue d'effets indésirables au cours de l'étude sur la neuropathie diabétique (Häuser *et al.*, 2012)

Part de l'effet nocebo dans l'abandon d'essais pour cause d'effets indésirables :

En ce qui concerne les abandons d'essais pour cause de survenue d'effets indésirables, 72% seraient liés à l'effet nocebo pour le syndrome fibromyalgique (figure 23) :

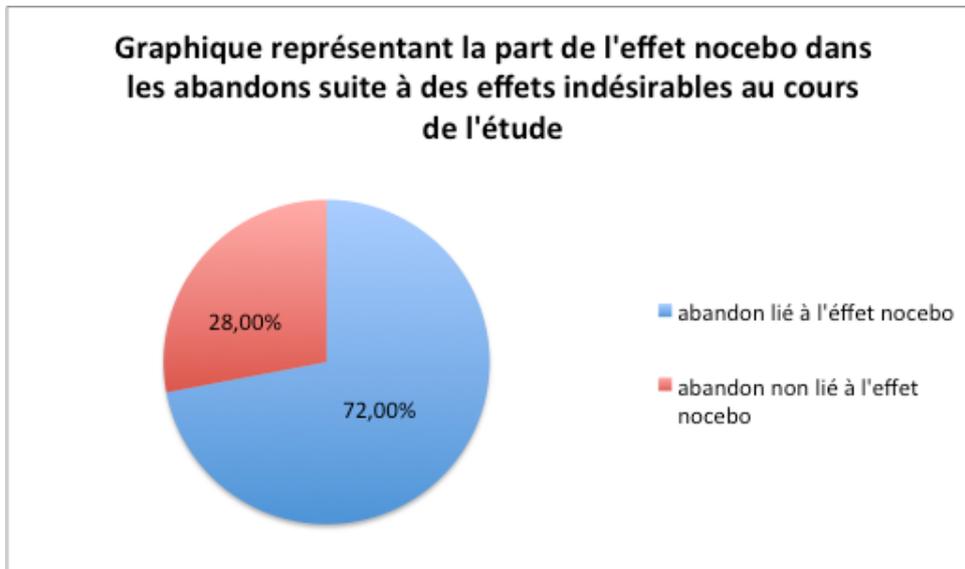


Figure 23 - Part de l'effet nocebo dans les abandons suite à des effets indésirables dans l'étude sur le syndrome fibromyalgique (Häuser *et al.*, 2012)

Pour ce qui est des études sur la neuropathie diabétique, 44% des abandons suite à la survenue d'effets indésirables seraient liés à un effet nocebo (figure 24) :

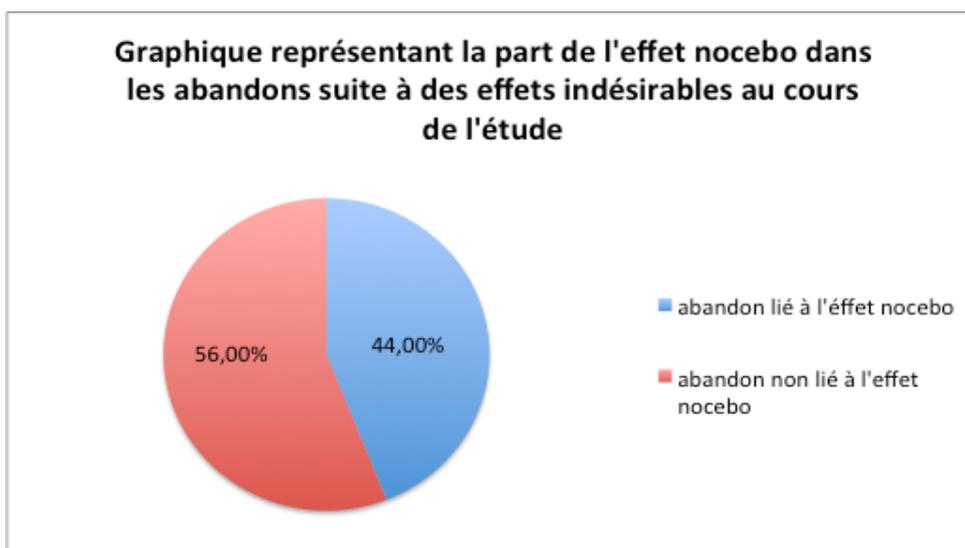


Figure 24 - Part de l'effet nocebo dans les abandons suite à des effets indésirables dans l'étude sur la neuropathie diabétique (Häuser *et al.*, 2012)

On voit ici que l'effet nocebo est, selon les chercheurs, en grande partie responsable des effets indésirables recensés dans les essais cliniques sur la neuropathie diabétique et le syndrome fibromyalgique. Ceci confirmerait le fait que les douloureux chroniques sont plus susceptibles de développer un effet nocebo comme nous le développerons plus en détail dans la deuxième partie de cette thèse.

Les personnes ayant quitté les essais à cause d'effets indésirables suite à la prise d'un placebo traduisent la survenue d'un effet nocebo particulièrement sévère et important. On voit dans cette étude que l'effet nocebo a joué une part plus importante dans les abandons de l'essai chez les personnes atteintes de fibromyalgie que chez les patients atteintes de neuropathie diabétique.

Il serait intéressant pour la pratique clinique de tous les jours de pouvoir quantifier la taille et la sévérité de l'effet nocebo attendu en fonction du type de maladie même si d'autres facteurs entrent en jeu dans l'apparition de cet effet. Une meilleure connaissance de l'effet nocebo pourrait amener le développement de nouvelles stratégies de traitement qui amélioreraient leur efficacité en pratique clinique.

1.3.3. les patients informés d'un effet indésirable possible développent plus cet effet que les personnes non informées.

1.3.3.1. Etude sur la prise de finastéride dans le cadre d'une hypertrophie bénigne de la prostate

Des chercheurs ont voulu quantifier la part de l'effet nocebo dans l'apparition d'effets secondaires lors de la prise de finastéride 5mg (Mondaini *et al.*, 2007). Le finastéride est un anti androgène inhibiteur de la 5 α -réductase utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les chercheurs ont inclus dans leur étude 120 patients diagnostiqués avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), âgés entre 45 et 65 ans étant dans une relation stable depuis au moins 6 mois et n'ayant jamais pris aucun traitement pour l'HBP.

Ces patients ont pris dans le cadre de cette étude 5mg/jour de finastéride pendant 1 an. Les patients ont été répartis de manière aléatoire soit dans le groupe 1 soit dans le groupe 2.

Le groupe 1 n'a eu aucune information sur l'apparition d'éventuels effets indésirables alors que le groupe 2 a reçu l'information formulée de la manière suivante : « ...cela peut entraîner des dysfonctions érectiles, une baisse de la libido, des problèmes d'éjaculations même si ces effets sont peu communs ».

L'estimation des effets indésirables s'est faite à 6 mois et 12 mois de traitement grâce à un questionnaire et grâce aux informations rapportées par le journal patient.

Les données recueillies sont celles des 107 patients qui ont terminé l'étude. Les 13 personnes dont les données n'ont pas été analysées se répartissent de manière homogène entre les 2 groupes ce qui n'entraîne pas de biais significatif pour l'étude.

Le groupe 2 (n=55 patients) a rapporté un pourcentage significativement plus élevé d'effets secondaires par rapport au groupe 1 (n=52 patients) : 43,6% vs 15,3% comme le montre la figure 25.

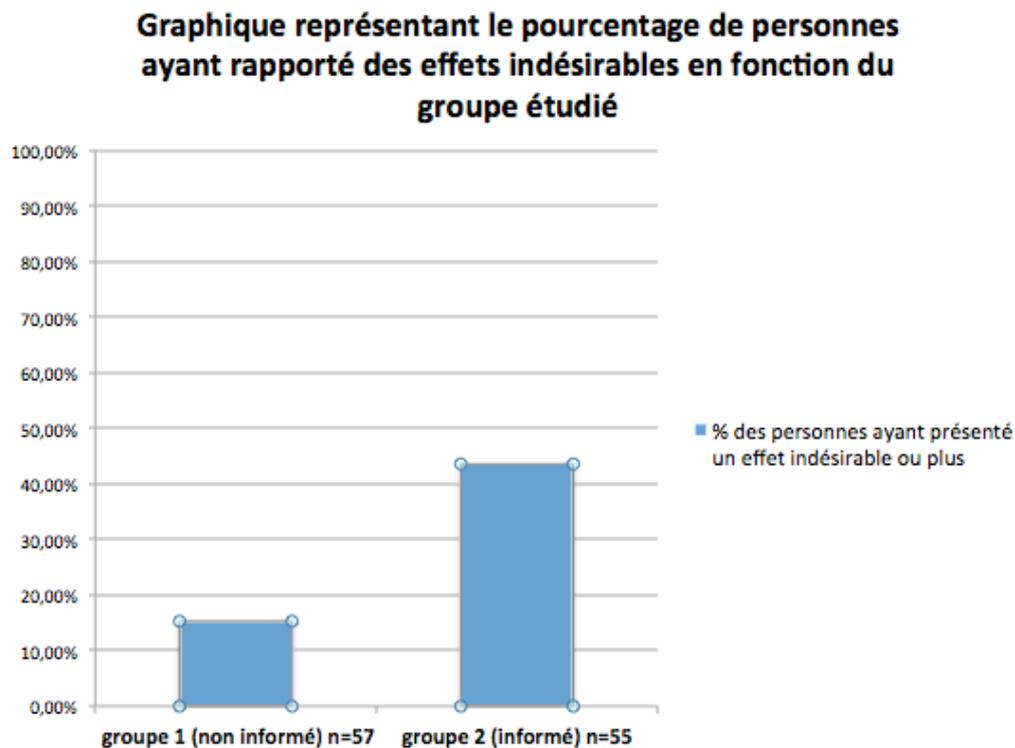


Figure 25 - Pourcentage de personnes de l'étude ayant présenté un effet indésirable en fonction du groupe étudié (Mondaini *et al.*, 2012)

L'incidence de dysfonction érectile a été de 9,6 % dans le groupe 1 vs 30,9% dans le groupe 2.

Celle de la baisse de libido a été de 7,7% dans le groupe 1 vs 23,6 % dans le groupe 2.

Enfin, l'incidence des problèmes d'éjaculation a été de 5,7% dans le groupe 1 vs 16,3% dans le groupe 2.

Cette étude montre une proportion significativement plus grande d'effets indésirables chez les patients informés que chez les non informés. En pratique clinique, il est

important de prendre en compte ce facteur. En effet, le scénario du groupe informé (ici groupe 2) est le plus probable dans la pratique de tous les jours où le patients a accès à l'information sur les effets indésirables que ce soit via les professionnels de santé, les notices, internet (etc). Il est donc essentiel pour les professionnels de santé de pouvoir déceler la part d'effet nocebo entrant en compte dans l'apparition d'effets indésirables chez un patient afin de prendre en charge au mieux ces effets.

1.3.4. Les effets indésirables des bras placebo reflètent ceux retrouvés dans le bras de la molécule active

Dans les essais cliniques, une proportion non négligeable de patients dans les groupes placebo a expérimenté des effets indésirables correspondant à ceux retrouvés avec la molécule à laquelle ils étaient comparés.

1.3.4.1. Etudes sur les anti migraineux

Dans un essai clinique (Amanzio *et al.*, 2009), des chercheurs ont passé en revue les différents effets indésirables retrouvés dans des études randomisées d'anti migraineux vs placebo. Au final cet essai a regroupé 69 études incluant 56 essais avec des triptans, 9 avec des anticonvulsivants et 8 avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Ils ont trouvé une proportion importante d'effets indésirables dans les bras placebo qui correspondaient à ceux décrits chez la molécule à laquelle ils étaient comparés. Par exemple, le placebo d'anticonvulsivants a provoqué une anorexie, des troubles de la mémoire et une infection des voies respiratoires hautes : tous ces effets sont rapportés dans les effets indésirables connus de cette classe d'antimigraineux. Ces effets n'ont pas été rapportés dans les autres groupes placebo comparés aux triptans ou aux AINS comme le montre la figure 26 présentant le pourcentage d'effets indésirables en fonction des groupes placebo étudiés.

Table 4
Percentage of adverse events in placebo groups of NSAID, triptan and anticonvulsant trials.

Symptoms	NSAIDs			Triptans			Anticonvulsants		
	Percentage	Inferior C.I.	Superior C.I.	Percentage	Inferior C.I.	Superior C.I.	Percentage	Inferior C.I.	Superior C.I.
Abdominal pain	2.967	1.144	4.791	1.038	-0.139	2.215	4.225	0.871	7.580
Anorexia							4.380	2.665	6.095
Attention difficulties							1.760	0.355	3.164
Burning	5.882	-6.588	18.353	1.825	1.284	2.366	8.696	3.470	13.921
Chest discomfort	0.000	0.000	0.000	0.798	0.531	1.066			
Chills	1.399	-0.553	3.350	0.468	-0.061	0.997	3.704	-3.926	11.333
Diarrhea				1.250	-1.238	3.738	3.509	1.103	5.915
Dizziness	2.697	1.302	4.093	2.613	2.235	2.991	7.663	4.413	10.913
Dry mouth	4.255	2.202	6.309	1.747	1.257	2.237	3.106	0.404	5.807
Dyspepsia	1.125	0.296	1.955	1.461	0.672	2.249	3.205	0.404	6.006
Fatigue	2.846	0.753	4.938	1.470	1.184	1.756	8.723	6.538	10.907
Heaviness				0.567	0.148	0.986			
Injection side reaction				9.091	6.421	11.761			
Insomnia							0.000	0.000	0.000
Language difficulties							0.575	-0.557	1.707
Memory difficulties							3.650	2.078	5.221
Nasal signs				1.036	-0.403	2.476	6.159	3.303	9.015
Nausea	10.514	8.458	12.570	3.708	3.284	4.131	7.934	5.778	10.089
Numbness				1.106	0.291	1.921			
Paresthesia	1.099	-0.428	2.625	0.875	0.636	1.114	6.584	4.531	8.636
Pharyngitis				0.087	-0.083	0.257			
Somnolence	1.051	0.214	1.888	2.763	2.330	3.196	5.671	3.698	7.644
Stinging				0.303	-0.040	0.646			
Taste disturbance				1.056	-0.141	2.254	1.339	0.268	2.410
Tinnitus	1.563	-1.563	4.688	0.000	0.000	0.000			
Upper respiratory tract infection							11.538	7.415	15.662
Vomiting	8.902	5.842	11.963	4.383	3.507	5.259	2.113	-0.285	4.511
Weakness	7.692	0.192	15.192	1.554	-0.204	3.313			

Note. Values are given as percentages and 95% confidence intervals are indicated (Inferior = inferior value of the interval, Superior = superior value of the interval).

Figure 26 - Pourcentage d'effets indésirables en fonction des groupes placebo étudiés (Amanzio *et al.*, 2009)

Le lien entre les effets indésirables rapportés dans le groupe placebo et ceux connus pour la molécule comparée suggère la survenue d'un effet nocebo lié au processus de consentement éclairé lors duquel le patient est informé des effets indésirables spécifiques qu'il pourrait présenter avec la molécule active. Cette information est donnée avant que le patient ne soit intégré de manière randomisée dans le bras placebo ou actif de l'essai.

1.3.5. Le cas des génériques

Définition

La substitution de médicament, préconisée dans de nombreux pays en vue de faire des économies dans le domaine de la santé, peut entraîner chez certains patients une mauvaise observance voire l'arrêt total d'un traitement adapté et engendrer des effets secondaires. Si ces derniers peuvent en partie être expliqués par les propriétés pharmacologiques de la molécule, certains effets ne peuvent être liés à la molécule et peuvent rentrer dans le champ d'un effet nocebo.

La substitution consiste à remplacer un médicament princeps par son équivalent générique.

La législation française définit le médicament générique à l'article L.5121-1 du Code de la Santé publique : on entend par médicament générique d'un médicament de référence « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

1.3.5.1. Etude de l'impact au niveau de l'efficacité et des effets indésirables d'un changement apparent de médicament vers un générique ou une marque différente

Dans une étude réalisée à l'université de Auckland en Nouvelle Zélande (Faasse *et al*, 2013), des chercheurs ont voulu mettre en évidence les effets indésirables liés à un changement de médicament princeps vers un médicament d'une marque différente ou vers un générique chez des patients. Les données examinées lors de cette étude sont les suivantes : efficacité perçue, effets indésirables ainsi que des mesures physiologiques de l'efficacité (pression artérielle et rythme cardiaque).

Méthodologie

62 étudiants issus de l'université d'Auckland ont été recrutés pour cette étude. On les a informés que l'étude portait sur l'efficacité de bêta-bloquant d'action rapide dans la réduction d'anxiété pré-examen. On les a également informés que ce médicament allait de manière attendue diminuer la pression artérielle et ralentir le rythme cardiaque.

Chaque participant a participé à deux sessions.

Lors de la première session chaque étudiant a reçu le même médicament. Lors de la deuxième session les participants ont été répartis aléatoirement dans 3 groupes :

- le premier a repris le même médicament que lors de la première session,
- le deuxième groupe le même médicament mais d'une marque différente
- le troisième groupe le générique du médicament de la première session.

Les chercheurs sont partis sur l'hypothèse que le changement vers un médicament générique entrainerait une diminution de l'efficacité perçue, une plus faible diminution de la pression artérielle et du rythme cardiaque ainsi qu'une augmentation des effets indésirables si on le compare au fait de garder le princeps ou changer simplement de marque.

Tous les médicaments pris lors des deux sessions étaient en réalité des placebos.

Les participants répartis dans les groupes 2 et 3 ont été informés que le médicament qu'ils prenaient lors de la deuxième session contenait le même principe actif que le médicament de la session 1 mais que les excipients différaient.

Tous les participants ont également été informés que tous les médicaments utilisés lors de l'étude avait une rapidité d'action très importante et que les effets seraient ressentis dans les 10 à 15 minutes suivant la prise.

On leur a également donné des informations similaires sans regard de leur groupe concernant les effets indésirables éventuels tels que des céphalées, de la fatigue ou de la somnolence, des vertiges, un mal de gorge, une bouche sèche, des démangeaisons, des extrémités inhabituellement froides, des nausées ou encore des douleurs gastriques.

La pression artérielle a été mesurée en début de chaque séance puis une vingtaine de minutes après la prise. Le rythme cardiaque quant à lui a été monitoré tout au long de chaque session.

On a également demandé aux participants s'ils ont expérimenté des symptômes physiques issus d'une liste de 39 symptômes au début de la session ainsi que 25 minutes après la prise. A ce moment de la session il leur était également demandé s'ils pensaient que les symptômes expérimentés étaient liés à la prise médicamenteuse.

Les symptômes étaient classés comme « attendus » s'ils faisaient partie des symptômes dont les patients avaient été informés ou « inattendus » pour le reste de la liste.

Résultats

Les analyses n'ont révélé aucune différence significative entre les 3 groupes lors de la première séance que ce soit au niveau de l'attribution de symptômes, de la pression artérielle ou du rythme cardiaque.

Lors de la deuxième session, le groupe 1 dont le médicament n'a pas changé entre les deux sessions a montré une diminution significativement plus grande de la pression artérielle systolique ($m=-7.72\text{mmHg}$) que le groupe 2 ($m=-2.75\text{mmHg}$) et 3 ($m=-3.26\text{mmHg}$) qui avaient respectivement changé de marque de médicament et pris le générique. Ces résultats sont illustrés par la figure 27.

Il n'y a pas eu en revanche de différences significatives au niveau du rythme cardiaque et de la pression artérielle diastolique entre les différents groupes lors de la deuxième session.

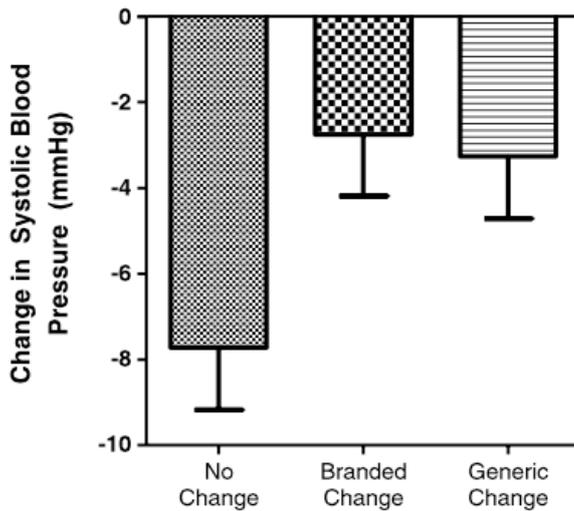


Figure 27- Pourcentage d'effets indésirables en fonction des groupes placebo étudiés (Faasse et al., 2013)

Le nombre de symptômes attendus attribués au médicament a été significativement plus important dans le groupe 3 (m=1.83) qui prenait le générique que dans le groupe 1 (m= 0.87) qui prenait le même médicament. Il n'y a pas eu cependant de différences significatives entre le groupe 2 (m=1.54) prenant le médicament de marque différente et le groupe 1 et 3. Ces résultats sont illustrés par la figure 28.

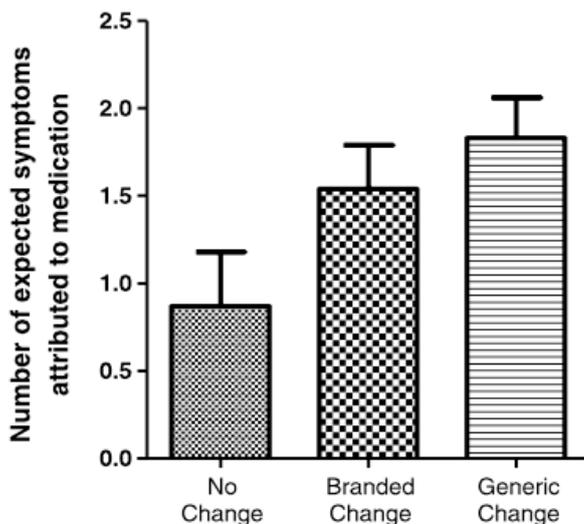


Figure 28 - Nombre d'effets indésirables attendus attribués au médicament en fonction du groupe (Faasse et al., 2013)

Il n'y a également pas eu de différences significatives quant à l'attribution de symptômes non attendus entre les différents groupes.

Le symptôme attendu le plus retrouvé parmi les différents groupes était la somnolence. Les plus grandes différences au niveau de l'attribution des symptômes entre le groupe 1 (sans changement de traitement) et le groupe 3 (prenant le générique) sont au niveau des symptômes de vertiges, céphalées et bouche sèche comme le montre la figure 29.

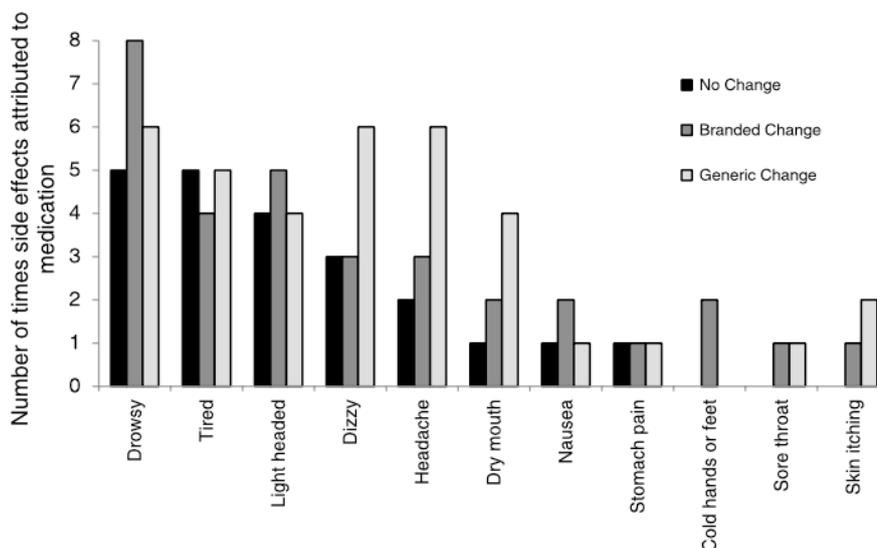


Figure 29 - Nombre de patient ayant attribué des effets indésirables attendus au médicament en fonction du groupe (Faasse *et al.*, 2013)

Les comprimés de cette études étant tous des placebos, les différences au niveau de l'efficacité et des effets indésirables sont probablement dues au fait que l'effet placebo associé au princeps peut être perdu lors du changement vers un générique ou une marque différente. Les effets indésirables supplémentaires quant à eux, peuvent être dus à un effet nocebo renforcé par la prise d'un médicament générique.

Les attentes des patients vis à vis du générique (efficacité thérapeutique moindre et probabilité plus importante d'effets secondaires) sont vraisemblablement la raison de cet effet.

Cette étude ne montre pas seulement une baisse d'efficacité thérapeutique entre un médicament désigné comme « princeps » et un médicament dit « générique » ; cette étude montre également que le fait de passer d'un médicament original à un médicament d'une marque différente entraine également une baisse d'efficacité. Cela peut se traduire par le fait d'une aversion de l'être humain au changement d'une manière générale qui pourrait être considérée comme une forme d'évitement de risque. Les patients ayant reçu le médicament de marque différente ou le générique ont

sans doute également supposé que ces médicaments étaient plus récents par rapport au médicament original. Ceci peut entraîner une méfiance des sujets qui généralement associent un médicament plus longtemps sur le marché comme plus « sûr » et moins « risqué » qu'un médicament plus récent.

Le rôle des professionnels de santé et plus particulièrement des pharmaciens prend alors toute sa dimension dans sa qualité d'expert du médicament dans la réassurance du grand public quant à l'utilisation des génériques. En accentuant son discours sur le sérieux des études réalisées en amont concernant sa qualité, sa stabilité, sa traçabilité et son efficacité mais aussi sa sécurité, le pharmacien participe de manière active à une meilleure connaissance du générique chez le patient. Un patient mieux informé sur les génériques sera plus enclin à accepter une substitution et moins à même de développer un effet nocebo qui pourrait entraîner une mauvaise observance.

1.3.6. Des essais cliniques à la pratique clinique...

L'effet nocebo est un facteur important à prendre en compte lors des essais cliniques mais sa prévalence pourrait encore être plus importante dans la pratique clinique. En effet, la population participant à des essais cliniques n'est pas toujours représentative de la population traitée dans la vie quotidienne. Les patients qui sont réfractaires à la prise de médicaments par peur ou à cause d'une méfiance globale vis à vis des traitements éviteront sans doute de participer à des essais cliniques.

Afin de prendre en charge au mieux un éventuel effet nocebo, il convient de connaître les différents facteurs influençant son apparition.

2.LES DIFFERENTS ACTEURS DE L'EFFET NOCEBO

L'effet nocebo est régi par différents acteurs jouant un rôle plus ou moins important dans son apparition en fonction des différents cas de figure. Les médias, les praticiens mais également le patient lui-même sont autant de facteurs pouvant influencer la survenue d'un effet nocebo.

2.1. Le patient lui-même acteur de l'effet nocebo

Le patient lui-même joue un rôle d'une grande importance dans l'effet nocebo. En effet, sa maladie, son sexe, sa personnalité, ses attentes peuvent influencer la survenue de cet effet.

2.1.1. Sa maladie

La chronicité ou non de la maladie dont souffre le patient est un facteur influençant un éventuel effet nocebo. En effet, les patients présentant une maladie chronique seraient plus à même de développer un effet nocebo.

Plus précisément, ce seraient les patients souffrant de douleurs chroniques qui auraient le plus de risque de présenter un effet nocebo (Benetti *et al.*, 1997) (Lorenz *et al.*, 2005). Cette notion est d'ailleurs étayée dans une revue publiée en 2010 dans le magazine *Nature medicine* (Tracey *et al.*, 2010). Dans cette revue, il est mentionné que chez les douloureux chroniques une altération de l'activation fonctionnelle du cortex préfrontal est souvent retrouvée (hypo et hyperactivité). Le rôle clé de cette structure dans l'analgésie placebo soumet des questions quant la capacité du sujet douloureux chronique à générer une réponse placebo lorsque cette structure est altérée.

Une étude (Mitsikostas *et al.*, 2011) regroupant plusieurs essais comparant plusieurs traitements des migraines met en avant le fait que l'effet nocebo serait plus retrouvé chez les douloureux chroniques.

Pour mettre en relief un éventuel effet nocebo, les chercheurs se sont concentrés sur les effets indésirables retrouvés dans les bras placebo. Ils ont également mesuré le pourcentage de personnes ayant quitté les essais dans le bras placebo suite à une mauvaise tolérance du traitement, synonyme d'un effet nocebo particulièrement important.

Les résultats de cette étude de 2011 sont les suivants :

-Dans les études sur les traitements symptomatiques des migraines (56 essais analysés) :

la fréquence de l'effet nocebo était de l'ordre de 18,45% et le pourcentage de patients ayant quitté le bras placebo suite à une mauvaise tolérance du traitement était de 0,33%.

-Dans le cadre d'études sur les traitements prophylactiques des migraines (45 essais analysés):

la fréquence de l'effet nocebo était de 42,78% et le pourcentage de patients ayant quitté le bras placebo suite à une mauvaise tolérance du traitement était de 4,75%.

On se concentrait ici alors sur des patients souffrant de migraines chroniques. On peut parler de migraines chroniques lorsque le patient a des migraines plus de 15 jours par mois sur une période de 3 mois.

On voit ici que l'effet nocebo est plus important chez les personnes souffrant de migraines chroniques. Les co-morbidités associées à des troubles de l'anxiété, une tendance à somatiser et dépression augmentent le risque d'attentes de la part du patient de survenue d'effets indésirables. Ces tendances comportementales sont particulièrement retrouvées chez les patients souffrant de céphalées chroniques.

2.1.2. La personnalité du patient

La réponse nocebo dépend également de manière très importante de la personnalité du sujet et de facteurs psychologiques.

Une étude menée par des chercheurs de l'université de Nice-Sophia Antropolis a exploré l'incidence de l'effet nocebo après administration d'un placebo à des volontaires sains en fonction de leur type de personnalité (Drici *et al.*,1995).

Les personnalités des participants ont été évaluées grâce au questionnaire de Bortner. L'échelle de Bortner est une auto-évaluation permettant de déterminer les tendances comportementales et ainsi identifie deux types de personnalité : type A et type B.

Ce questionnaire se constitue de 14 paires d'adjectifs/phrases séparées par une ligne graduée horizontale. Chaque couple de phrases correspond à un comportement opposé (je ne suis pas compétitif/ je suis très compétitif, je peux attendre patiemment/ je suis impatient quand je dois attendre...).

Ainsi chaque extrémité de la ligne correspond à des comportements contraires (type A ou type B). Le sujet doit se placer sur cette ligne graduée en fonction de sa personnalité ce qui va permettre au sujet d'avoir un score allant de 14 à 336 à la fin du questionnaire.

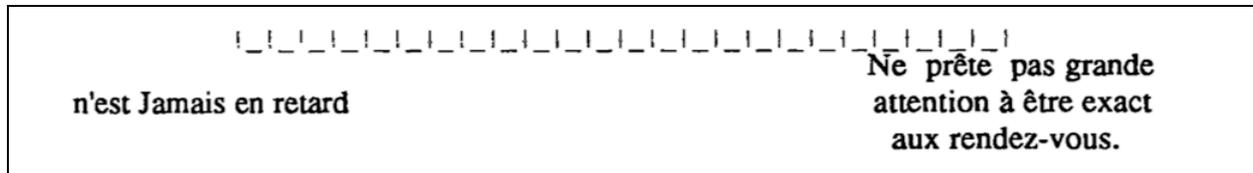


Figure 30 - Un item du questionnaire de Bortner

Les sujets de type A sont plus compétiteurs, exigeants, pressés et agressifs que les sujets de type B qui sont plutôt des individus calmes.

Méthodologie :

52 sujets ont participé à un essai clinique de phase I afin d'évaluer la tolérance d'un nouveau collyre comportant du paracétamol.

Les scores sur l'échelle de Bortner ont permis de déterminer les sujets de type A et de type B : les patients ayant un score supérieur à 196.5 étaient étiquetés de type A et ceux avec un score inférieur à 196.5, de type B.

Chaque sujet a reçu de manière aléatoire une goutte de placebo dans un œil et une goutte de collyre avec du paracétamol dans l'autre œil. Les gouttes ont été administrées quatre fois par jour pendant 7 jours.

L'étude a été réalisée en double aveugle.

La tolérance subjective a été évaluée grâce à une auto-évaluation des sujets des critères suivant : démangeaisons, brûlures, gêne oculaire, photophobie.

La tolérance a été évaluée de manière objective grâce un examen ophtalmologique le premier jour et le dernier jour de l'essai.

Selon l'échelle de Bortner, 36 sujets étaient de type B (69%) et 16 sujets de type A (31%) comme le représente la figure 31 :

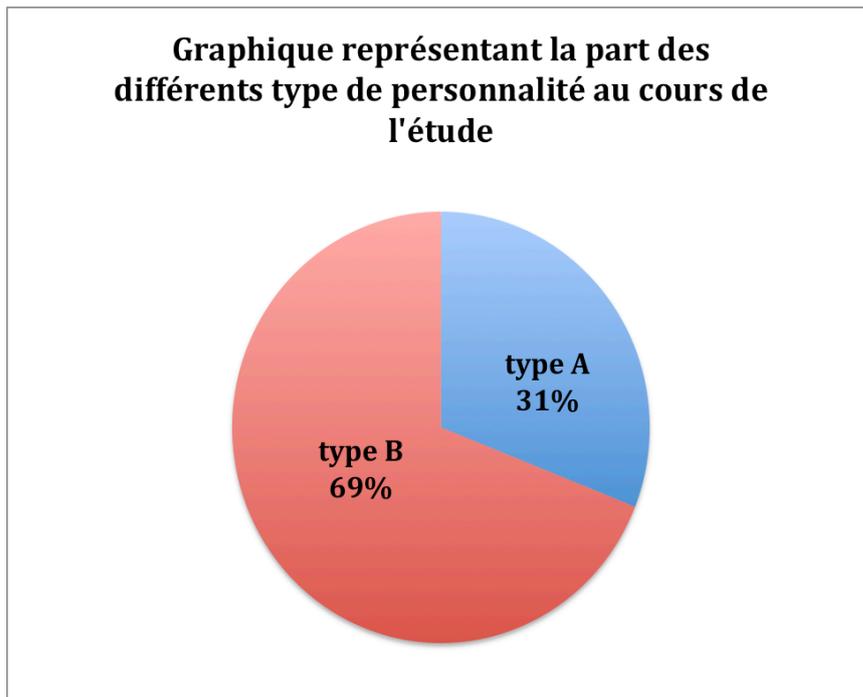


Figure 31 - Part de personnes de type A et de type B au cours de l'étude (Drici *et al.*, 1995)

Résultats

50% des sujets de type A ont décrit des effets indésirables légers à modérés.
 17% des sujets de type B ont déclaré des effets indésirables.

Aucune anomalie n'a été détectée objectivement chez aucun des sujets des deux groupes à aucun moment de l'essai.

Les 14 sujets (type A et type B) ayant déclaré des effets indésirables avec le placebo ont eu un score de Bortner plus élevés que les 38 sujets non répondant au placebo ($201 \pm 42,2$ vs $178,5 \pm 27,4$).

Il semblerait alors d'après cette étude, que les individus plus exigeants, pressés, compétiteurs, agressifs, impatientes aient plus de risque de développer un effet nocebo que des individus plus calmes.

2.1.3. Le rôle de l'anxiété

Une étude récente (Witthöft *et al.*, 2013) évaluant l'impact de l'anxiété du patient sur la survenue d'effets indésirables a montré que les patients ayant un niveau d'anxiété important étaient plus susceptibles de rapporter des symptômes.

Lors de cette étude, l'anxiété des sujets a été évaluée grâce à une version courte de 6 items de l'Inventaire d'Anxiété Etat-Trait (State-Trait Inventory Anxiety). Cet outil d'évaluation permet de mesurer l'anxiété « état » c'est à dire l'anxiété ressentie à un moment donné mais également l'anxiété trait qui estime la tendance habituelle d'un individu à être anxieux. Lors de cette étude c'est l'anxiété « état » qui a été mesurée.

Il a également été montré lors de cette étude que les patients anxieux étaient plus réceptifs aux messages dits « négatifs » diffusés par les médias concernant la santé.

On a d'ailleurs vu précédemment que c'est l'anxiété qui intervenait en grande partie dans l'hyperalgésie nocebo (Benedetti *et al.*, 2006) via la cholécystokinine. Il est donc probable qu'une personne davantage anxieuse sera plus susceptible de développer un effet nocebo comparée à une personne moins anxieuse.

2.1.4. Le sexe

Le sexe du patient est un facteur prédictif de la réponse placebo et aurait également une influence dans la réponse nocebo (Häuser *et al.*, 2012).

Un essai clinique (n=84) sur l'algésie placebo dans le cadre de douleurs chroniques a montré l'influence du sexe : les hommes de cette étude étaient répondeurs à la modulation de leurs attentes via des informations sur la douleur alors que les femmes ne l'étaient pas (Flaten *et al.*, 2006).

Dans un autre essai (n=96) sur l'aggravation de nausées suite à une procédure standardisée de rotation avec une chaise tournante, il a été montré que les femmes étaient plus sensibles au conditionnement et les hommes plus sensibles à la génération d'attentes (Klosterhalfen *et al.*, 2009).

Ces résultats sont évidemment à prendre avec un certain recul de part le nombre peu élevé de participants dans les 2 études. Il serait intéressant pour la pratique clinique et la recherche expérimentale de savoir si ces résultats sont généralisables ou spécifiques à des conditions données (pathologies/procédure expérimentales...).

Ces études cependant, permettent d'avoir un début d'idée sur l'influence que pourrait avoir le sexe du patient la survenue d'un effet nocebo.

2.1.5. Les attentes du patient

Les attentes des patients peuvent être définies par ce qui du point de vue du patient va se passer, risque d'arriver. Cette notion d'attente est très importante dans l'effet placebo/nocebo car elles peuvent moduler une réponse thérapeutique de manière positive ou négative.

Dans le cadre d'un effet nocebo, les attentes du patient peuvent être dues à une expérience passée négative avec un traitement comme la survenue d'effets indésirables. Ces attentes peuvent être également modulées par des expériences de proches par rapport à la prise d'un traitement qui sont rapportées au patient. Les médias enfin peuvent également jouer un rôle quant à la modulation des attentes du patient vis à vis des médicaments.

L'étude suivante nous confirme le rôle des attentes dans la survenue des effets placebo et nocebo (Colagiuri *et al.*, 2010).

Cette étude a voulu déterminer le lien entre les attentes des patients et l'apparition de nausées post-chimiothérapie (fréquence et intensité).

Il s'agit d'une méta-analyse regroupant un total de 17 études avec 2400 patients.

Pour connaître les attentes des patients on leur a demandé s'ils pensaient développer des nausées après le traitement et quelle serait, à leur avis, leur intensité.

L'évaluation des nausées post-chimiothérapie s'est faite de différentes manières en fonction des études :

- 12 études ont mesuré l'intensité des nausées
- 6 études ont mesuré l'occurrence ou non des nausées
- 4 études ont mesuré la fréquence des nausées
- 2 études ont mesuré la durée des nausées
- 3 études ont mesuré le pic des nausées

Dans la grande majorité de ces études, les patients avaient pris un antiémétique (15 sur 17).

Résultats

Les patients qui s'attendaient à avoir des nausées ont été presque deux fois plus nombreux à avoir des nausées post-chimiothérapie.

Des attentes plus importantes ont entraîné une augmentation de l'occurrence, de la sévérité et de la fréquence des nausées post-chimiothérapie.

Le lien entre les attentes patient et les nausées a diminué lorsque le pourcentage de femmes dans l'étude augmentait ce qui laisserait à penser que les femmes seraient

moins sensibles aux attentes. Ceci viendrait confirmer ici à plus grande échelle (n=2400) les résultats trouvés lors des études sur l'influence du sexe du patient.

Les attentes du patients peuvent être également modulées en fonction du traitement pris. En effet, une étude publiée récemment dans le magazine *Science* (Tinnermann *et al.*, 2017), démontre l'impact du coût supposé du traitement sur les attentes du patients.

Pour se faire, deux crèmes ont été utilisées, une perçue comme chère de part son emballage et les informations reçues « vous allez tester une crème chère » et l'autre perçue comme « bon marché » (emballage / « vous allez testez une crème bon marché »). Les deux crèmes ne comportaient aucun principe actif.

Ces crèmes ont été testées dans des conditions nocebo lors desquelles des attentes négatives sur le traitement ont été engendrées (effets indésirables susceptibles). Une hyperlagie par effet nocebo a été retrouvée de manière plus importante dans le groupe prenant la crème présentée comme la plus chère par rapport au groupe prenant la crème présentée comme « bon marché ». Cela peut s'expliquer par le fait que les patients qui croyaient prendre un traitement plus cher ont pensé que celui-ci était plus « puissant », avec une efficacité plus importante et donc par conséquent un risque d'effets indésirables accru.

2.1.6. Un questionnaire pour déterminer si un patient est nocebo-sensible ?

Une étude récente a été réalisée au Athens Naval Hospital afin d'évaluer la pertinence d'un questionnaire ayant pour but de prédire une réponse nocebo chez un patient (Mitsikostas *et al.*, 2015).

Ce questionnaire se présente sous la forme de 4 items avec un score pouvant aller de 4 à 20.

Les 4 items sont les suivants :

- 1) Je lis le résumé des caractéristiques du produit avant de prendre un médicament**
- 2) J'ai déjà arrêté un médicament pour cause d'effet indésirable par le passé**
- 3) Je demande à mon praticien de m'informer d'éventuels effets indésirables quand il me prescrit un médicament**
- 4) Je prends en compte sérieusement les effets indésirables rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit**

Le score va de 1 quand la réponse à l'item est « jamais » à 5 quand la réponse est « toujours ».

341 personnes ont participé à cette étude avec une moyenne de score de 13,2 au questionnaire. Les participants de cette étude sont des patients extérieurs à l'hôpital cherchant à obtenir une consultation avec un neurologue au Athens Naval Hospital. Les patients inclus dans l'étude ont consulté pour divers pathologies :

- maux de tête : 50%
- sclérose en plaques : 19%
- douleurs chroniques : 6%
- troubles de l'anxiété : 6%
- épilepsie : 2%
- autres troubles neurologiques : 16%

Chez tous les participants le traitement a été changé lors de la première visite soit par l'administration d'un nouveau médicament soit en augmentant le dosage du traitement actuel.

Un neurologue n'ayant pas connaissance des scores du questionnaire a suivi les patients pendant 6 mois. Le suivi s'est fait au minimum par 2 post visites pour noter un éventuel effet nocebo (3 visites au total). Les patients ont donc été étiquetés « nocebo » ou « non nocebo » par le neurologue au bout de 6 mois.

La décision clinique par le neurologue d'un effet nocebo ou non a été prise lors de la 3^{ème} visite, basée sur des critères spécifiques (au moins 3 sur 4) :

- 1) Au moins deux arrêts de traitement dans le passé à cause d'effets indésirables
- 2) Arrêt de traitement pendant le suivi sans en informer le praticien
- 3) Expérience d'effets indésirables non liés au traitement
- 4) Expérience d'effets indésirables liés à d'autres conditions concomitantes ou effets indésirables déjà existant

Le neurologue a noté 80 patients comme « nocebo » et 258 « non nocebo » d'un point de vue clinique.

Résultats

Un score supérieur à 15 dans le questionnaire était prédicteur d'un effet nocebo avec une spécificité de 71,7%. C'est à dire que si un patient n'est pas sensible à l'effet nocebo, le test l'indiquera dans 71,7% des cas. La sensibilité est de 67,5%, c'est à dire que si un patient est sensible à l'effet nocebo, le test l'indiquera dans 67,5% des cas. Le test présente également une valeur prédictive positive de 42,5%. C'est à dire que si le score du test est supérieur à 15, il y a 42,5% de chance que le patient soit nocebo sensible.

Discussion

L'étude présente des limites notamment de part ses valeurs assez faibles au niveau de la spécificité, sensibilité et surtout de la valeur prédictive positive. De plus, des variations peuvent se faire en fonction du neurologue évaluant les patients.

Cependant ce test peut tout de même être utilisé comme un outil complémentaire pour prédire un éventuel effet nocebo chez les patients. Cela permettrait chez ces patients de mieux les encadrer, les éduquer afin de limiter l'occurrence d'un effet nocebo.

Le patient en lui même on l'a vu, est un facteur important dans la réponse nocebo mais le praticien joue lui aussi un rôle d'une grande ampleur dans l'occurrence de ce phénomène.

2.2. Le rôle du médecin

2.2.1. La réputation et l'apparence du professionnel

La perception d'expertise, de professionnalisme, de qualification ainsi que la réputation sont des éléments importants pour le patient et peuvent influencer les résultats cliniques comme l'a prouvé une étude sur les troubles musculosquelettiques (Hush *et al.*, 2011).

La façon dont le médecin s'habille est également importante pour le patient :

Une étude datant de 2015 dans le cadre de la douleur chronique a montré que le port de la blouse et de vêtements habillés donnaient un air plus professionnel et était préféré chez les patients (Petrilli *et al.*, 2015).

2.2.2. Les attentes du praticien

Une étude assez ancienne mais néanmoins intéressante a voulu montrer le rôle que peut avoir le praticien, en particulier l'impact de ses attentes, quant à la réponse du patient à son traitement (Gracely *et al.*, 1985).

60 patients ont participé à cette étude. Après extraction d'une dent sous anesthésie locale, on a mesuré leur douleur 1h ainsi que 10 mn avant une injection intraveineuse.

Leur douleur a également été mesurée 10 mn et 1h après cette injection.

La douleur a été mesurée grâce au questionnaire de McGill (figure 32). Il s'agit d'une auto-évaluation permettant au praticien d'avoir une idée précise du type et de l'intensité de la douleur du patient. Cette auto-évaluation est permise par le choix de 7 mots par le patient parmi une liste proposée pour décrire la douleur ressentie.

McGILL PAIN QUESTIONNAIRE
RONALD MELZACK

Patient's Name _____ Date _____ Time _____ am/pm

PRI: S _____ A _____ E _____ M _____ PRI(T) _____ PPI _____
(1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20) (1-20)

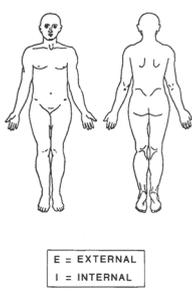
<p>1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNDRING</p> <p>2 JUMPING FLASHING SHOOTING</p> <p>3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING</p> <p>4 SHARP CUTTING LACERATING</p> <p>5 PINCHING PRESSING GNAWING CRAMPING CRUSHING</p> <p>6 TUGGING PULLING WRENCHING</p> <p>7 HOT BURNING SCALDING SEARING</p> <p>8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING</p> <p>9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY</p> <p>10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING</p>	<p>11 TIRING EXHAUSTING</p> <p>12 SICKENING SUFFOCATING</p> <p>13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING</p> <p>14 PUNISHING GRUELLING CRUEL VICIOUS KILLING</p> <p>15 WRETCHED BLINDING</p> <p>16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE</p> <p>17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING</p> <p>18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING</p> <p>19 COOL COLD FREEZING</p> <p>20 NAGGING NAUSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">BRIEF</td> <td style="border: none;">RHYTHMIC</td> <td style="border: none;">CONTINUOUS</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">MOMENTARY</td> <td style="border: none;">PERIODIC</td> <td style="border: none;">STEADY</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">TRANSIENT</td> <td style="border: none;">INTERMITTENT</td> <td style="border: none;">CONSTANT</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p>E = EXTERNAL I = INTERNAL</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>COMMENTS:</p> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">© R. MELZACK, 1975</p>	BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS	MOMENTARY	PERIODIC	STEADY	TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT
BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS									
MOMENTARY	PERIODIC	STEADY									
TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT									

Figure 32 – Le questionnaire McGill

Lors de cette étude, on a dit aux patients qu'ils recevraient soit un placebo, soit un médicament avec une action antalgique (fentanyl) ou un médicament avec une action antagoniste (naloxone) par voie intraveineuse. On leur a dit que ces médicaments pouvaient soit diminuer la douleur (fentanyl), soit l'augmenter (naloxone) ou encore n'avoir aucun effet (placebo).

Les patients ont été répartis en 2 groupes :

- groupe « **PN** »
- groupe « **PNF** »

Les praticiens qui administraient les médicaments et faisaient remplir les questionnaires savaient que le groupe « **PN** » ne recevait que du placebo (n=8) ou de la naloxone (n=5) et pas de fentanyl.

Ils savaient également que les patients du groupe « **PNF** » pouvaient aussi bien recevoir le placebo (n=18) que le fentanyl (n=18) ou la naloxone (n=11).

L'administration des médicaments s'est faite en double aveugle.

La douleur moyenne mesurée chez les patients du groupe placebo « PNF » était significativement plus faible que celle mesurée dans le groupe placebo « PN » au bout de 60 mn après l'administration du médicament.

Les résultats sont représentés sur le graphique de la figure 33 :

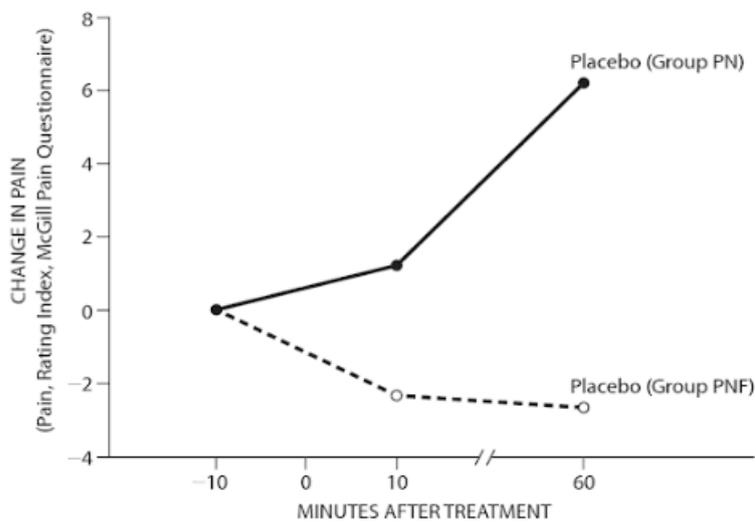


Figure 33 - Variation de la douleur dans chacun des groupes placebo en fonction du temps (Gracely *et al.*, 1985)

Les deux groupes placebo différaient seulement par la connaissance du praticien des possibilités de traitements administrés. Le praticien savait qu'étant dans le groupe PN, le patient ne pourrait ressentir qu'une douleur identique voire plus grande que celle avant le traitement. De la même manière dans le groupe PNF, il savait que le patient avait une chance de voir sa douleur diminuée via l'administration de fentanyl. Cette connaissance a pu entraîner des comportements ayant influencé la réponse des patients aux injections.

Cette étude montre bien que l'efficacité d'un traitement ne dépend pas seulement du traitement utilisé mais également des attentes que ce soit celles du patient ou du praticien.

2.2.3. Le rôle clé de la communication soignant/soigné

La communication verbale et non verbale du médecin et de tout professionnel de santé peut contenir de nombreuses suggestions négatives non intentionnelles qui peuvent entraîner chez le patient un effet nocebo.

Une première étude met en avant ses résultats (Lang *et al.*, 2000). Cette étude a montré que des patients recevant des injections de substances radiographiques ont eu leur anxiété et leur douleur augmentées par l'utilisation de mots négatifs tels que « pique », « brûle », « fait mal », « mauvais » et « douleur » lors de l'explication de la procédure ou lors d'expression d'empathie.

Une autre étude plus récente, (Häuser *et al.*, 2012) publiée dans le *Deutsches Arzteblatt International* a mis en avant les suggestions négatives non intentionnelles utilisées par le praticien dans la pratique clinique de tous les jours :

-Suggestions négatives dans la pratique clinique :

- Entrainant des incertitudes : « *ce médicament peut aider* »
« *on va essayer ce médicament* »
- Jargon : « *et après on va **découper** en coupe très fines* » (tomographie)
« *on a cherché des **métastases** -le résultat a été négatif* »
- Ambiguïté : « *on va vous endormir maintenant tout sera bientôt terminé* »
(mise en place d'une anesthésie générale)
- Mettre l'accent sur le négatif : « *vous êtes un patient à haut risque* »
« *ça fait toujours très mal* »
« *vous devez à tous prix éviter de porter des objets lourds si vous ne voulez pas finir paralyser* »
- Concentrer l'attention : « *Vous vous sentez nauséux là ?* »
« *Signalez le si vous avez mal* »
- Négation inefficace et trivialisation : « *vous n'avez pas de quoi vous inquiéter* »

Des chercheurs de l'université d'Harvard (Varelmann *et al.*, 2010) ont analysé l'impact des mots du praticien dans la douleur perçue lors de la mise en place d'une anesthésie locale chez des femmes allant accoucher.

Cette étude a regroupé 140 femmes en bonne santé sur le point d'accoucher et ayant demandé une anesthésie péridurale ou qui allaient avoir une césarienne sous anesthésie rachidienne.

Les patientes ont été réparties aléatoirement dans deux groupes selon les mots utilisés lors de l'administration de l'anesthésique local : 70 patientes ont été dans le groupe nocebo et 70 dans le groupe placebo.

groupe nocebo :

Dans le groupe nocebo, il a été dit aux patients la phrase suivante « *Vous allez ressentir une grosse piqûre et une brûlure dans votre dos maintenant, c'est la partie la plus dure de la procédure* »

groupe placebo :

Dans le groupe placebo les mots utilisés lors de l'injection ont été : « *Nous allons vous injecter l'anesthésique local qui va endormir la zone où nous faisons l'anesthésie rachidienne/péridurale et vous serez à l'aise pendant la procédure* »

Juste après l'injection, il a été demandé aux patientes de noter leur douleur perçue grâce à une échelle verbale analogique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

Résultats

La douleur perçue a été significativement plus grande chez les femmes du groupe nocebo avec une moyenne de l'intensité douloureuse de 5 vs 3 pour l'autre groupe comme le montre la figure 34.

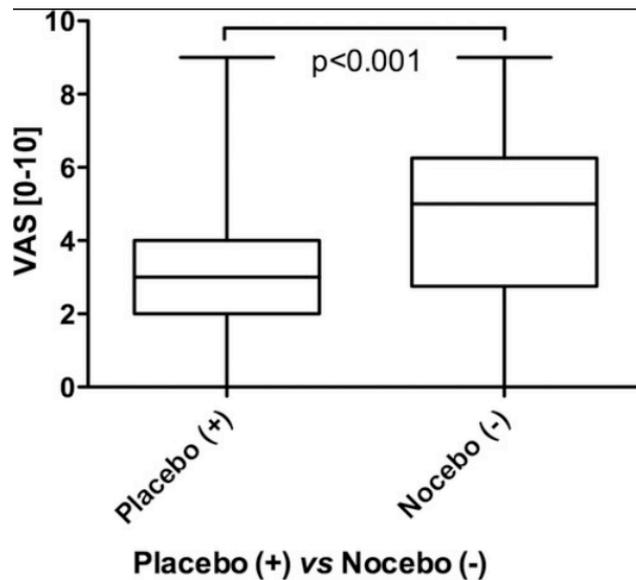


Figure 34 - Graphique représentant le score VAS (score visuel analogique) en fonction du groupe (Varelmann *et al.*, 2010).

La barre du milieu représente la moyenne de chaque groupe. Les barres supérieures et inférieures représentent respectivement la plus petite et la plus grande valeur trouvée

Cette étude prouve bien que les mots utilisés par le praticien ont un réel impact dans la perception de la douleur des patientes.

Des approches différentes sont possibles dans la pratique clinique de tous les jours afin de minimiser la douleur perçue par les patients. Les praticiens et infirmières peuvent être tentés d'utiliser des mots « durs » pour essayer de préparer les patients et peut être aussi de les calmer et les rassurer. Les résultats de cette étude suggèrent que cette approche n'est peut-être pas la bonne. L'utilisation de mots plus durs a entraîné une hausse de la douleur ressentie alors que l'utilisation de mots plus modérés et rassurants a entraîné une douleur ressentie moindre.

L'importance de la communication soignant/soigné a également été soulignée dans une autre étude plus ancienne (Thomas *et al.*, 1987) comparant l'impact d'une consultation dite positive et d'une autre dite négative sur le rétablissement de patients présentant des symptômes légers :

Cette étude comprend un groupe de 200 patients qui se sont présentés en pratique clinique avec des symptômes légers (toux, mal de gorge, rhume, douleurs abdominales, fatigue...) sans signe physique anormal et chez qui aucun diagnostic précis n'a pu être posé. Ces patients ont été sélectionnés de manière aléatoire pour une consultation parmi 4 possibilités :

- une consultation conduite de « manière positive », avec /sans traitement ,
- une consultation conduite de « manière non positive », appelée consultation négative, avec/ sans traitement.

traitement	CONSULTATION POSITIVE	CONSULTATION NÉGATIVE
OUI	Groupe 1	Groupe 3
NON	Groupe 2	Groupe 4

Tableau 3 - Les différents groupes de l'étude (Thomas *et al.*, 1987)

Consultations « positives » :

Lors de la première consultation, les patients ont reçu un diagnostic précis et ont été assurés de se rétablir d'ici quelques jours. Si le médecin ne faisait aucune prescription à la fin de la consultation, il disait à son patient que selon lui il n'en avait pas besoin et s'il faisait une prescription, que le médicament le guérirait certainement.

Consultations « négatives » :

La consultation « négative » était une fausse consultation lors de laquelle aucun diagnostic précis n'a été posé. Le médecin ne faisait qu'une déclaration « je ne sais pas vraiment ce que vous avez » et s'il ne faisait pas de prescription disait que « c'est pour cette raison que je ne vous donne pas de traitement ».

Dans le cas où il faisait une prescription il disait au patient « je ne suis pas sûr que ce que je vous donne aura un effet ». La consultation négative s'achevait avec le médecin disant au patient de revenir le voir si ça n'allait pas mieux d'ici quelques jours.

Le traitement prescrit était un placebo.

A la fin de chaque consultation, une évaluation subjective de la session était faite par le patient, en particulier du contact entre le patient et le praticien ainsi que du niveau de communication et noté ainsi : (a) très bien, (b) bien, (c) moyen, (d) faible

Deux semaines après la consultation, une carte a été envoyée à chaque patient demandant :

- (1) Allez-vous mieux ?
- (2) Combien de temps après la consultation votre état s'est amélioré ?
- (3) Avez-vous eu besoin d'un autre traitement ?

200 patients ont participé à cette étude dans quatre groupes de 50 chacun. Il n'y avait pas de différences significatives au niveau de l'âge, du sexe, de la classe sociale entre les 4 groupes.

Résultats

Les consultations positives ont eu un retour de satisfaction beaucoup plus important de la part des patients que les consultations négatives.

64% des patients qui ont eu une consultation positive ont un état qui s'est amélioré alors que c'est le cas pour seulement 39% des patients qui ont eu une consultation négative comme le montre la figure 35.

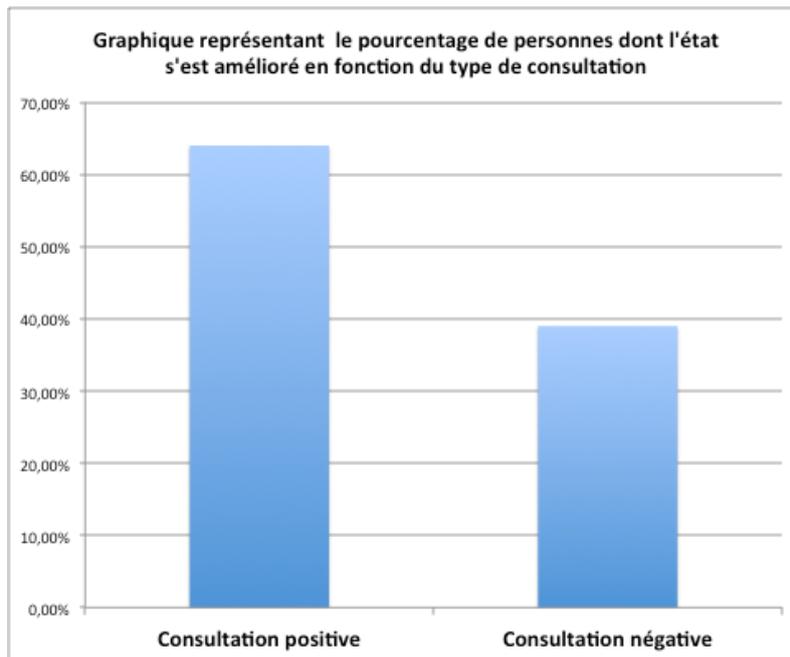


Figure 35 - . Pourcentage de patient dont l'état s'est amélioré en fonction du type de consultation (Thomas *et al.*, 1987)

Une comparaison des groupes avec et sans traitement montre que 53% des groupes avec traitement ont vu leur état s'améliorer contre 50% pour les groupes sans traitement ce qui ne traduit pas une différence importante entre les 2 groupes.

Parmi les patients qui allaient mieux, le nombre de jours pour aller mieux n'a pas différé d'un groupe à l'autre.

Cette étude montre que les patients avec des maladies « mineures » montrent une plus grande satisfaction et ont plus de chances de guérir de leur maladie dans les deux semaines qui suivent s'ils ont eu une consultation positive plutôt qu'une consultation négative.

Le seul traitement proposé dans cette étude est le docteur lui même agissant soit directement soit par l'intermédiaire d'un placebo et aucune des deux méthodes n'a réussi plus que l'autre.

La consultation fictive négative a été négative dans le sens où à la fin de la consultation, un élément de doute a été introduit avec « je ne sais pas vraiment ce que vous avez » avec plus ou moins la phrase suivante selon que le traitement ait été donné ou non : « je ne suis pas sûr que ce que je vous donne aura un effet ». La réalisation que le docteur ne sache pas semble avoir un effet négatif chez certains patients.

Les investigateurs de l'étude s'attendaient à ce que beaucoup des maladies mineures de cette investigation soient résolues spontanément ce qui rend assez surprenant le fait que 61% des patients qui ont eu une consultation négative ne se sentent pas mieux après deux semaines.

Cette étude a également montré que de faire une prescription à la fin de la consultation ne contribue pas plus à la satisfaction du patient ou à sa guérison que de ne pas en faire une.

2.2.4. Implications éthiques et le dilemme de l'information du patient

Il a été prouvé lors de plusieurs études que le fait pour le patient d'être informé d'effets indésirables augmente le risque de survenue de ceux-ci. Les médecins sont alors confrontés à un dilemme :

D'un côté les praticiens sont tenus d'informer le patient d'éventuels effets indésirables d'un traitement proposé pour qu'il fasse un choix éclairé. De l'autre, c'est aussi le devoir du praticien de minimiser le risque d'une intervention médicale chez le patient incluant celles entraînées par les informations qu'il donne au patient.

Le médecin pourrait alors être réticent à informer le patient complètement de peur d'être pourvoyeur d'un effet nocebo à travers son discours. Chaque médecin est en effet tenu d'obéir au précepte d'Hippocrate « primum non nocere » (en premier lieu ne pas nuire) : Si informer le patient contribue à l'apparition d'effets secondaires chez le patient *quid* de ce principe fondamental en médecine ?

Plusieurs pistes sont envisagées pour minimiser ce dilemme :

-Se concentrer sur la tolérance du traitement : l'information sur les effets indésirables peut se faire de manière positive « la grande majorité des patients tolère très bien ce traitement » ou négative « 5% des patients rapportent... »

Une étude sur la vaccination contre la grippe (O'Connor *et al.*, 1996) a montré que le groupe à qui on a dit qu'une grande proportion de patient tolérait très bien le vaccin a eu moins d'effets secondaires que le groupe à qui on a dit quelle proportion avait eu des effets secondaires.

-Non information permise : Avant la prescription d'un médicament, il faudrait demander au patient s'il souhaite être informé d'effets indésirables légers ou transitoires. Le patient devra cependant être informé d'effets indésirables grave et irréversibles.

« Une petite proportion de patients qui prennent ce médicament ont expérimenté des effets indésirables qu'ils trouvent embêtants mais qui n'engagent en rien le pronostic vital et qui ne sont pas très invalidants. Nous savons, basés sur la recherche, que les patients qui sont informés de ce type d'effets secondaires sont plus susceptibles de les développer que ceux non informés. En sachant cela, voulez vous que je vous informe de ces effets ou non ? » (Colloca et al., 2011)

Afin de respecter l'autonomie des patients et leur préférence, on peut leur donner une liste d'effets secondaires éventuels pour le traitement en question. Chaque patient pourrait alors décider de quelles catégories d'effets indésirables il souhaite être informé et de quelles catégories il ne préfère pas être au courant.

Pour réduire l'effet nocebo, il est incontournable pour le praticien de parler, lors de la prescription d'un nouveau médicament, du bénéfice que représente ce dernier pour le patient. Par exemple « ce médicament réduira votre risque d'infarctus de 20% » permet au patient une meilleure compréhension de son traitement, entraînant une meilleure adhésion et donc une meilleure observance (Testa *et al.*, 2016).

Le manque d'information sur le traitement peut également être responsable d'un effet nocebo en réduisant l'efficacité de celui-ci. Dans une étude de 2011 (Bingel *et al.*, 2011), des chercheurs ont analysé les effets d'une administration « cachée » d'analgésiques. On a dit aux sujets qu'on arrêterait leur traitement analgésique alors qu'en réalité il était continué : résultat, la douleur a été significativement moins diminuée que lorsque l'administration était connue du sujet. Cette étude montre qu'une condition de non attente de soulagement de la douleur de la part du patient entraîne des résultats moindre que lors de l'attente du patient d'un soulagement de sa douleur. Les résultats de cette étude sont d'ailleurs en accord avec les résultats d'une étude précédente (Colloca *et al.*, 2004) lors de laquelle il avait été montré que les patients conscients de la prise de leur traitement analgésique avaient de meilleurs résultats que lors de l'administration cachée de celui-ci.

Dans la pratique clinique de tous les jours, cette administration « cachée » de traitement analgésique peut se faire de manière non intentionnelle à l'hôpital ou en maison de retraite. En effet, les patients dans ces établissements prennent généralement leur traitement dans des piluliers et ne peuvent alors identifier clairement les traitements qu'ils prennent. Les praticiens et infirmières n'ont également pas toujours le temps de donner des informations de manière appropriée sur les analgésiques donnés au patient. Cette administration « cachée » non intentionnelle peut résulter en une diminution des effets positifs du traitement. Dans ce sens, une administration consciente du traitement est cruciale. Cette administration consciente du traitement est possible via la structuration du contexte lors duquel le traitement est donné au patient, en mettant l'accent sur des informations positives et pertinentes sur le traitement et également en labélisant le traitement afin que le patient prenne pleinement conscience de ce qu'il prend.

Le médecin nous venons de le voir est un acteur clé dans la lutte contre l'effet nocebo mais les médias également peuvent jouer un rôle important dans la survenue de cet effet.

2.3. Effet nocebo de l'information

2.3.1. Paysage des médias santé en France

Les médias ont un rôle prépondérant en terme de santé publique. En effet, nous passons une grande partie de la journée sur internet, à lire les journaux, à écouter la radio ou encore à regarder la télévision. Nous sommes donc sensibilisés par leur biais et ce n'importe quel moment de la journée et à n'importe quel endroit, aux questions de santé.

2.3.1.1. Formation des journalistes santé

Selon une enquête réalisée en 2016 par l'Argus de la presse et Capital Image (« les nouvelles pratiques du journalisme en santé » Argus de la presse/Capital Image 2016), les formations suivies par les journalistes santé sont les suivantes :

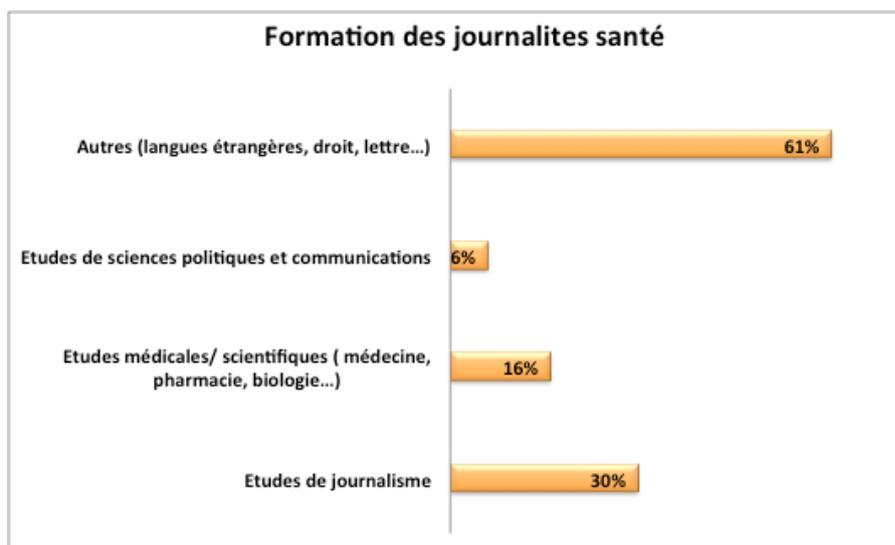


Figure 36 - Formations suivies par les journalistes santé (« les nouvelles pratiques du journalisme en santé » Argus de la presse/Capital Image 2016)

On voit ici que seuls 16% des journalistes santé ont suivi des études médicales ou scientifiques. La grande majorité des journalistes santé (61%) ne sont pas issus de ces études, ni de celles de journalisme ou de sciences politiques/communication mais d'études de langues étrangères, droit, lettre (etc).

2.3.1.2. Internet et l'information en santé

Une enquête disponible sur le site de l'INPES (www.inpes.santepubliquefrance.fr), réalisée dans le cadre des journées de la prévention et de la santé publique en 2015 s'est intéressée à l'utilisation d'internet dans la recherche d'informations en matière de santé : (Jean-Baptiste Richard : « quelle utilisation d'internet dans la recherche d'informations santé ? »)

Cette enquête a révélé que 69% des français sont des internautes santé c'est à dire qu'ils recherchent des informations d'ordre médical sur Internet.

Sur ces 69%, 1 personne sur 3 a recherché des informations sur un forum avec une forte proportion de jeunes. En effet 47% des 15-30 ans ont été sur un forum pour recueillir ces informations.

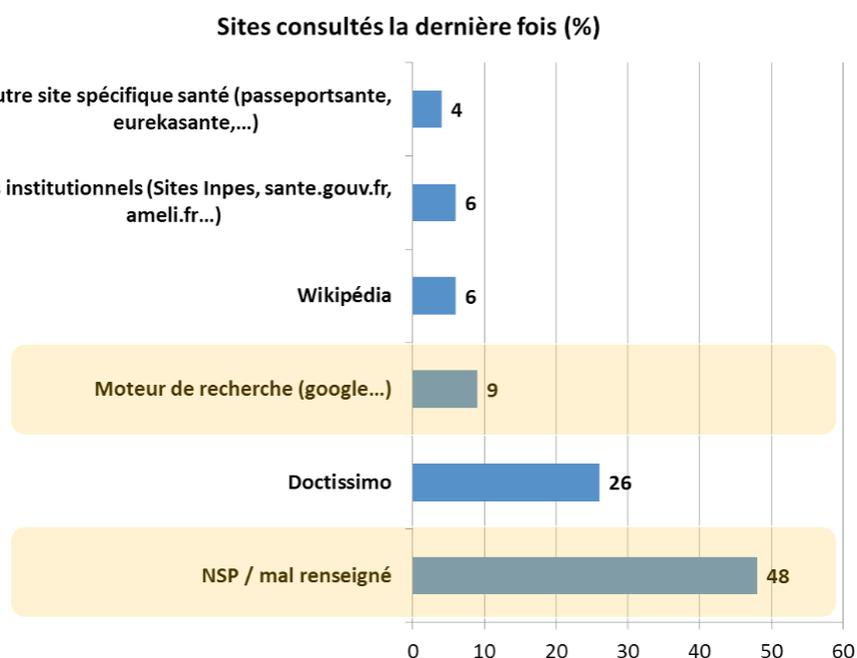


Figure 37 - Sites consultés la dernière fois par les internautes santé (Jean-Baptiste Richard : « quelle utilisation d'internet dans la recherche d'informations santé ? »)

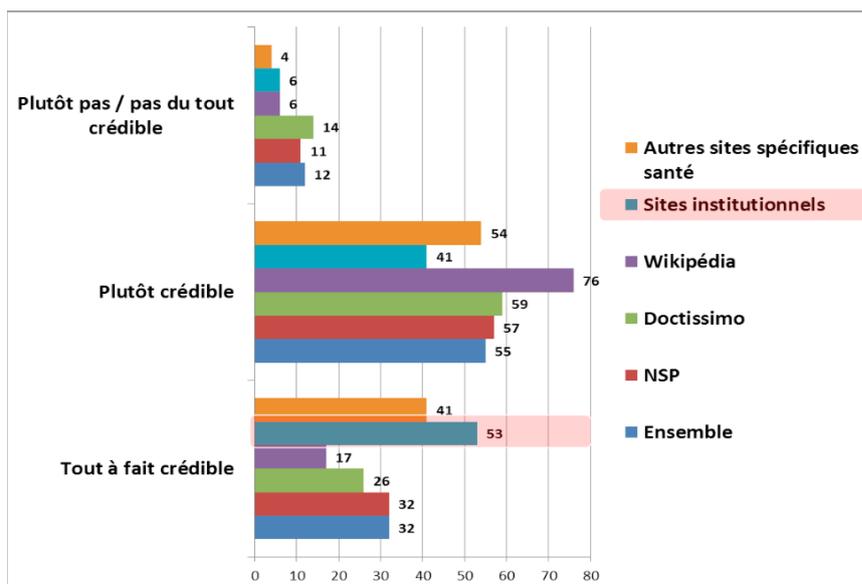


Figure 38 - Crédibilité accordée par les internautes pour les sites visités (Jean-Baptiste Richard : « quelle utilisation d'internet dans la recherche d'informations santé ? »)

Cette étude révèle également que les sites institutionnels (sites Inpes, sante-gouv.fr, ameli.fr...) sont très peu cités (6%) même si considérés comme plus crédibles (53%).

2.3.2. Etude mettant en évidence le rôle des médias dans l'effet nocebo

Afin d'évaluer dans quelle mesure les messages véhiculés dans les médias peuvent influencer la santé, des chercheurs ont réalisé une étude (Witthöft *et al.*, 2013) avec 147 participants.

Ces 147 participants ont été répartis aléatoirement dans deux groupes : le premier (n=76) a visionné un reportage sur les effets indésirables des champs électromagnétiques utilisés dans le réseau wifi et les téléphones portables. Le deuxième groupe a, quant à lui, visionné un reportage n'ayant aucune information en lien avec la santé.

Après avoir visionné le reportage, les participants ont été exposés à un faux réseau wifi pendant 15 minutes. Pendant l'exposition, on a dit aux participants de surveiller les symptômes qu'ils pourraient éventuellement développer et qu'ils auront la possibilité de demander l'arrêt de l'exposition si les symptômes devenaient trop importants.

Il a été dit aux participants que le but de l'étude était de savoir si un nouveau champ électromagnétique qui sera utilisé dans les futurs téléphones mobiles et les systèmes wifi peut entraîner des symptômes à court terme comme de la fatigue ou des maux de tête.

Les données exploitées lors de cette étude étaient les symptômes déclarés par les participants après cette fausse exposition ainsi que l'attribution ou non de ces symptômes à l'exposition wifi.

Les symptômes ont été rapportés grâce à une liste de symptômes (checklist for Symptoms in Daily life) avec des scores allant de 0 : *pas du tout* à 5 : *extrêmement*.

Résultats

82 des 147 participants ont rapporté des symptômes qu'ils ont attribué à la fausse exposition soit 54% des participants.

Les participants ayant regardé le film sur les effets néfastes des champs électromagnétiques ont rapporté plus de symptômes de type troubles de la concentration et maux de tête. Ils ont été également plus nombreux à attribuer les symptômes à l'exposition wifi.

Le film relatant des effets néfastes des champs électromagnétiques a également majoré l'inquiétude par rapport au wifi chez les personnes l'ayant visionné.

Cette étude montre bien la responsabilité et le rôle important qu'ont les médias en matière de santé. Ils peuvent moduler nos attentes et par ce biais entraîner un véritable effet nocebo.

2.3.3. La dérive de l'information par les médias

Le rôle des médias en santé est d'informer la population d'un éventuel événement, la prémunir contre un éventuel danger. Cependant, de nos jours les médias peuvent être sujets à des dérives : inflation, répétitions non stop, surinformation, absence de régulation...

Le problème qui se pose dans la transmission d'informations en santé est la profusion de ces dernières sans pour autant qu'elles soient reliées les unes aux autres. Le public est alors confronté à toutes sortes d'informations pas toujours vérifiées sans savoir forcément parvenir à en faire le tri.

2.3.3.1. Internet

En matière d'information, internet est le média le plus utilisé et certains sites prétendent à partir de symptômes poser un diagnostic et déterminer le traitement le plus adapté.

Le majeur problème rencontré avec ce type de sites est souvent l'absence de contrôle rédactionnel.

Les forums en ligne sont particulièrement dangereux car particulièrement anxiogènes. En effet, les personnes ayant vécu des choses difficiles sont plus enclins à les partager ce qui entraîne une perception déformée chez les autres et peut être pourvoyeur de craintes parfois inutiles.

Le défi est de créer, soutenir, d'identifier des sites d'informations en santé fiables dans un secteur qui est très concurrentiel où l'information doit sortir toujours plus vite.

2.3.3.2. Les contraintes rencontrées par les journalistes santé

Selon les journalistes santé (enquête « les nouvelles pratiques du journalisme en santé » Argus de la presse/Capital Image 2016) les contraintes les plus rencontrées dans leur métier sont les suivantes :

- pour **47%** : l'obligation de produire un papier sans avoir le temps de vérifier leur(s) source(s) et de se documenter sur le sujet
- pour **39%** : la demande d'un papier sur un sujet que tout le monde a déjà traité
- pour **41%** : la demande d'écrire un papier qu'ils n'estiment pas intéressant
- pour **9%** : la changement de titre du papier

Les journalistes santé pointent du doigt des lacunes au niveau de l'encadrement de la transmission de l'information santé que ce soit par les autorités publiques ou les institutions en charge de la santé. Ils souhaiteraient également une formation spécifique dans les écoles de journalisme sur l'information santé.

2.3.4. Pistes pour améliorer la transmission d'information dans le domaine de la santé

2.3.4.1. Vers un encadrement plus important des médias santé ?

Pour assurer une information de qualité en matière de santé, il serait intéressant de développer un observatoire, des instances, chargés par les grands organismes de santé de s'assurer de la bonne transmission des informations et de leur véracité.

Le psychiatre Patrick Lemoine est quant à lui favorable à la création d'un « Ordre des journalistes », en faisant une profession soumise à un code de déontologie sous l'autorité

d'un ordre professionnel (Patrick Lemoine « le mystère du Nocebo » édition Odile Jacob).

Il faudrait également mener une réflexion pour intégrer de manière plus importante la compétence d'expert à l'intérieur des rédactions. Pour ce qui est d'Internet, Le patient reçoit parfois violemment des informations qui devraient toujours être commentées par des professionnels à la manière de certains sites médicaux, où un expert à la fois régulateur, modérateur et garant scientifique, intervient quand les discussions « dérapent » entre internautes.

La science et les médias se doivent de travailler de concert et s'assurer que les rapports soient aussi précis que possible et soient présentés au public via les meilleures données scientifiques.

Tout va reposer sur la capacité du patient à se rendre sur le bon site Internet, lire, écouter , surfer sur les informations scientifiques et raisonnables.

Le rôle du professionnel de santé est de l'aider dans cette démarche en l'orientant vers des sources d'informations fiables tels que les sites institutionnels :

- site de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) : <http://inpes.santepubliquefrance.fr>
- site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) : <http://ansm.sante.fr>
- site de l'HAS (Haute Autorité de Santé) : <https://www.has-sante.fr>
- site de la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

2.3.4.2. L'avenir de la transmission d'information en santé selon les journalistes santé:

Les journalistes santé recommandent une amélioration de certains points afin de garantir une information fiable (enquête « les nouvelles pratiques du journalisme en santé » Argus de la presse/Capital Image 2016) :

- Pour **64%** : une formation spécifique au journalisme santé/scientifique
- Pour **58%** : un temps plus important pour enquêter
- Pour **34%** : la mise en place d'un label de type « HON » (Health On the Net) pour les informations en ligne
- Pour **28%** : une professionnalisation de la communication

2.3.4.3. La charte HON (HONcode) :

La charte HON a été créée afin de certifier certains sites médicaux sur Internet. Elle a été élaborée par la HON (Health On the Net), une organisation non gouvernementale suisse. Pour bénéficier du label HON le site doit satisfaire à plusieurs principes.

Les principes de la charte HON sont les suivants :

1. Autorité

Indiquer la qualification des rédacteurs

2. Complémentarité

Compléter et non remplacer la relation patient-médecin

3. Confidentialité

Préserver la confidentialité des informations personnelles soumises par les visiteurs du site

4. Attribution

Citer la/les source(s) des informations publiées et dater les pages de santé

5. Justification

Justifier toute affirmation sur les bienfaits ou les inconvénients de produits ou traitements

6. Professionnalisme

Rendre l'information la plus accessible possible, identifier le webmestre, et fournir une adresse de contact

7. Transparence du financement

Présenter les sources de financements

8. Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale

Séparer la politique publicitaire de la politique éditoriale

Figure 39 - La charte HON (source : <https://www.hon.ch/HONcode/French/>)

La HAS (Haute Autorité de Santé) et L'HON ont établi un partenariat de 2007 à 2013 afin de permettre une certification des sites médicaux français en déterminant des règles de bonnes pratiques devant être respectées.

Limites de la charte HON

Le contenu des sites médicaux n'est pas contrôlé lors de la certification HON ce qui peut entraîner des doutes quant à la véracité des informations rapportées.

De plus, la HAS a effectué une enquête auprès des internautes témoignant de la faible connaissance de cette labélisation par le public ainsi que par les professionnels de santé.

Désormais, la HAS souhaite une évolution de sa mission quant au contrôle de l'information santé sur internet vers un dispositif privilégiant l'esprit critique des internautes, en les accompagnant dans cet apprentissage.

2.3.4.4. Développer un esprit critique face aux médias

Une des clés de la capacité du public à s'informer est pour celui-ci de développer son esprit critique. L'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) donne d'ailleurs sur son site accès à un dossier intitulé « médias et santé : développer l'esprit critique » paru dans sa revue « Homme et Santé » traduisant une véritable volonté d'éduquer le public au décodage d'information en matière de santé.

(<http://inpes.santepubliquefrance.fr/SLH/pdf/sante-homme-396.pdf>)

Le lecteur au vu d'une information en santé doit pouvoir mettre celle-ci en perspective, prendre du recul, avoir une capacité à croiser les informations et à juger la fiabilité des sources.

Pour ce faire, certains experts préconisent l'apprentissage du décodage médiatique à l'école afin que l'élève puisse clarifier des informations en se posant des questions, en concevant et jugeant des définitions mais aussi en distinguant les différents éléments d'une argumentation. Il devra également être capable d'estimer la fiabilité d'informations en se basant sur la crédibilité des sources ainsi que des informations et en jugeant la logique d'une argumentation.

On a vu lors de cette partie le rôle du patient, du médecin ou encore des médias dans la survenue de l'effet nocebo. Acteur clé de la chaîne de soins, le pharmacien d'officine a également une part à jouer au comptoir dans la prévention de cet effet comme nous allons le voir.

3. LA PRISE EN COMPTE DE L'EFFET NOCEBO AU COMPTOIR

Nous allons voir lors de cette partie le rôle qu'a le pharmacien d'officine à jouer dans l'effet nocebo et quelles sont les connaissances de la profession à ce sujet.

3.1. Pourquoi le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'effet nocebo

Le rôle du pharmacien d'officine est beaucoup moins documenté et étudié que celui du médecin dans l'effet nocebo. Pourtant, le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la prévention de cet effet.

Le pharmacien d'officine occupe une place primordiale dans la chaîne de soins. En effet, son rôle de professionnel de santé de proximité (environ 22 000 officines en France en 2017), accessible car disponible sur de longues plages horaires sans rendez-vous, lui permet de disposer de nombreux atouts pour intervenir auprès du patient dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique. Sa connaissance du patient dans sa globalité (contexte familial/socio-économique) mais aussi sa formation professionnelle et scientifique font de lui un acteur de premier choix dans la lutte contre l'effet nocebo.

Il est le dernier intervenant entre le patient et son traitement ce qui lui confère un rôle d'une importance toute particulière dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un effet nocebo. En effet, le pharmacien est le dernier professionnel de santé à qui le patient peut se confier avant la prise de son traitement. C'est au pharmacien de rassurer le patient si celui-ci exprime des craintes quant à l'efficacité du traitement prescrit ou l'occurrence de possibles effets indésirables.

La mission du pharmacien est de renforcer la confiance du patient en son traitement afin d'éviter la survenue d'un effet nocebo pouvant en partie être responsable d'une mauvaise observance de la part du patient voire d'un arrêt de traitement.

L'observance est une véritable préoccupation de santé publique. Elle peut se définir comme la capacité pour un patient de bien prendre son traitement c'est à dire tel qu'il est prescrit par son médecin. L'Organisation Mondiale de la Santé (2003) propose la définition suivante de l'observance : «la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé».

Le pharmacien ayant un rôle d'une importance capitale à jouer dans la prévention de l'effet nocebo, il est intéressant d'obtenir un aperçu des connaissances de la profession à ce sujet. Pour ce faire un questionnaire a été proposé à des pharmaciens d'officine sur la période d'avril-mai 2017.

3.2. Un questionnaire pharmacien sur l'effet nocebo

Un questionnaire sur l'effet nocebo a été proposé à des pharmaciens d'officine grâce à un lien en ligne mais également une version papier afin d'apporter un aperçu de la connaissance qu'ont les pharmaciens de l'effet nocebo et s'il est pris en compte dans leur pratique professionnelle.

Le lien du questionnaire en ligne a été envoyé par mail à l'ensemble des maîtres de stages de 6ème année (31 personnes ont été sollicitées), 16 réponses ont été obtenues sur la période du mois d'avril 2017 soit un taux de participation de 51,61%.

19 questionnaires papiers ont également été remplis par des pharmaciens adjoints et titulaires en les distribuant dans différentes officines de Nantes et sa périphérie (17 officines visitées) sur la période d'avril et mai 2017. Les pharmaciens présents et disponibles lors de la visite pour le questionnaire ont tous accepté de répondre au questionnaire.

Lors des visites en officine pour présenter le questionnaire, les pharmaciens répondaient directement de part la rapidité de remplissage du questionnaire grâce à des questions fermées (OUI/NON/NE SAIS PAS) ce qui explique le fort taux de participation. Par mail, le taux de participation est en général moins important. Ceci peut s'expliquer par le fait que les pharmaciens ne répondent pas forcément directement lors de la réception et par le côté plus « impersonnel » du mail sans contact direct avec la personne les sollicitant contrairement aux visites dans les officines.

Le questionnaire a donc été rempli par un total de 35 pharmaciens d'officine (16 en ligne donc maîtres de stage et 19 papiers).

Le questionnaire proposé s'axe sur les questions suivantes :

QUESTIONNAIRE PHARMACIEN

L'effet nocebo :

- Avez-vous déjà entendu parler de l'effet nocebo ?
OUI NON
- Etes-vous familier avec cette notion ?
OUI NON
- Pensez-vous qu'il peut avoir des conséquences cliniques ?
OUI NON NE SAIS PAS
- Pensez-vous le prendre en compte dans votre pratique officinale ?
OUI NON NE SAIS PAS
- Pensez-vous que ce serait un plus d'approfondir cette notion lors de la formation universitaire des étudiants en pharmacie ?
OUI NON NE SAIS PAS

Au comptoir :

- Evitez-vous de parler de certains effets indésirables à des patients particulièrement anxieux ?
OUI NON
- Evitez-vous de parler de certains effets indésirables à des patients qui en relatent fréquemment ?
OUI NON
- Lors de la délivrance du traitement essayez-vous d'axer votre discours sur les effets bénéfiques du traitement par rapport aux effets indésirables susceptibles ?
OUI NON

Génériques :

- Les patients refusant la substitution invoquent-ils le plus souvent:
 - Une efficacité moindre par rapport au princeps : OUI NON
 - Une majoration d'effets indésirables par rapport au princeps : OUI NON
 - autres :

- Quelle attitude adoptez-vous face à un refus de substitution par crainte d'une efficacité moindre ou d'effets indésirables plus importants ?

Le but de ce questionnaire est de faire un tour d'horizon des connaissances de la profession sur l'effet nocebo mais également de voir si cet effet est pris en compte par les pharmaciens lors de la délivrance d'un traitement.

La partie sur la substitution par les génériques permet d'avoir le ressenti de la profession sur le terrain par rapport aux éventuelles craintes rencontrées par les patients. En effet, la peur de survenue d'effets indésirables/d'une efficacité moindre sont des problèmes rencontrés de manière assez fréquente à l'officine. L'attitude adoptée alors par le pharmacien est d'une importance capitale dans le cadre de la survenue éventuelle d'un effet nocebo.

3.2.1. Résultats du questionnaire

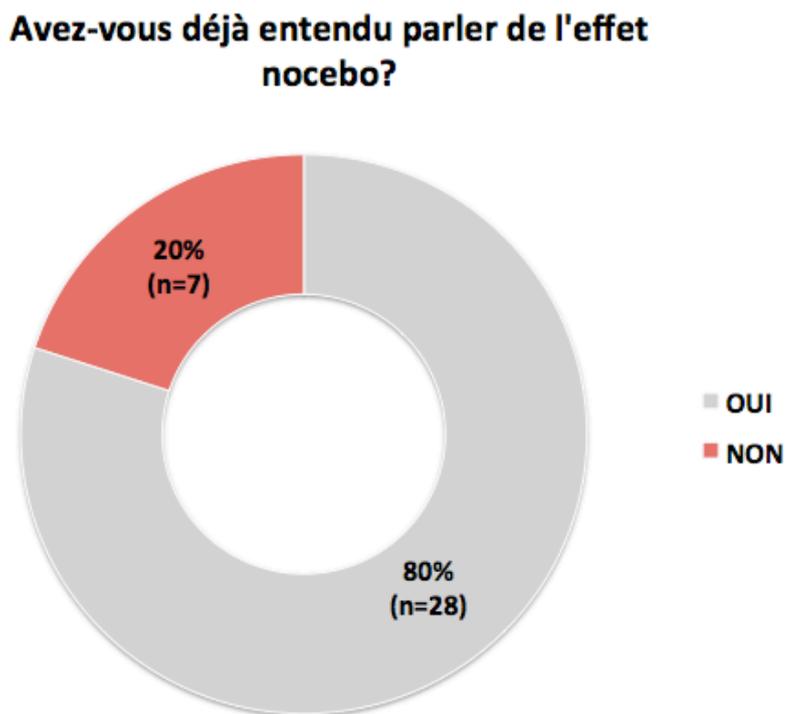


Figure 40 - Questionnaire: Connaissance de l'effet nocebo par les pharmaciens

On observe ici qu'une grande majorité des pharmaciens interrogés a déjà entendu parler de l'effet nocebo (80% des réponses obtenues).

Etes-vous familier avec cette notion?

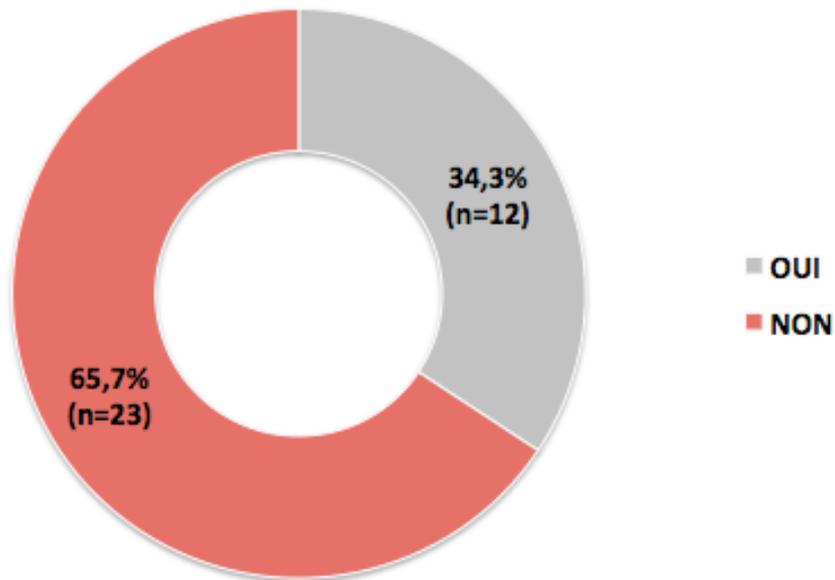


Figure 41 - Questionnaire: Connaissance approfondie de la notion par les pharmaciens

Même si une grande partie des pharmaciens interrogés déclare avoir déjà entendu parler de l'effet nocebo (80%), peu d'entre eux se disent « familier » avec la notion. Les pharmaciens interrogés semblent avoir une notion « globale » de ce qu'est l'effet nocebo sans pour autant savoir exactement de quoi il est question.

Pensez-vous qu'il puisse avoir des conséquences cliniques?

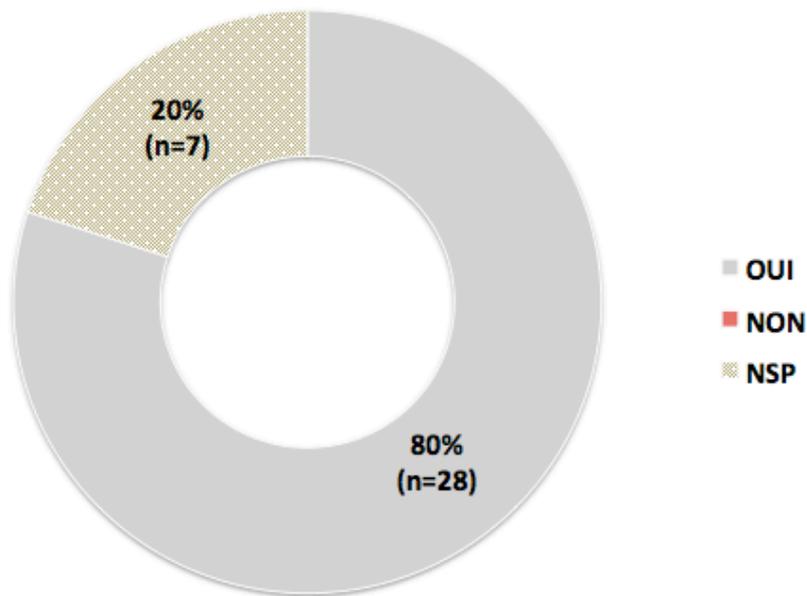


Figure 42 - Questionnaire: Impact clinique de l'effet nocebo

La grande majorité des pharmaciens interrogés (80%) pensent que l'effet nocebo peut avoir des conséquences cliniques. 20% ne savent pas.

Personne, parmi les pharmaciens interrogés, ne pense que l'effet nocebo est dépourvu de conséquences cliniques.

Pensez-vous le prendre en compte dans votre pratique officinale?

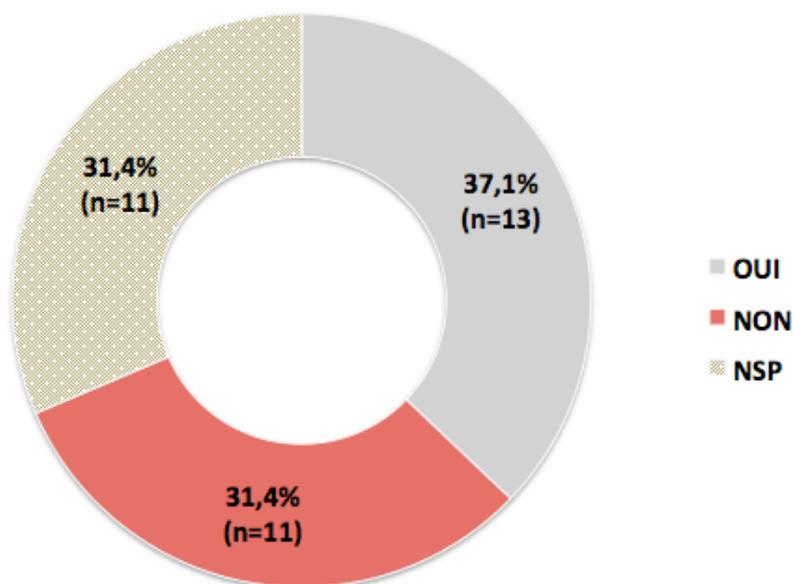


Figure 43 - Questionnaire: Prise en compte dans la pratique officinale

Les réponses à cette question sont ici partagées avec une faible majorité des pharmaciens pensant prendre en compte l'effet nocebo dans leur pratique officinale. Le fait que les réponses soient ici autant partagées peut s'expliquer par le fait que les pharmaciens n'ont pas forcément une idée très précise de ce qu'est l'effet nocebo (2/3 des pharmaciens ne sont pas « familiers » avec la notion) et ne savent donc pas vraiment si l'attitude adoptée au comptoir est la bonne dans le cadre de la lutte contre cet effet.

Il serait intéressant pour les pharmaciens d'approfondir cette notion d'effet nocebo afin qu'un maximum de pharmaciens le prennent en compte dans leur pratique quotidienne. Cet approfondissement pourrait passer par une formation continue ou par l'inclusion lors des études de pharmacie de cette notion peu développée. Les pharmaciens interrogés se disent d'ailleurs favorables pour la grande majorité d'entre eux à ce que l'effet nocebo soit plus développé lors des études de pharmacie comme le montrent les résultats à la question suivante :

**Pensez-vous que ce serait un plus d'approfondir
cette notion lors de la formation universitaire
des étudiants en pharmacie?**

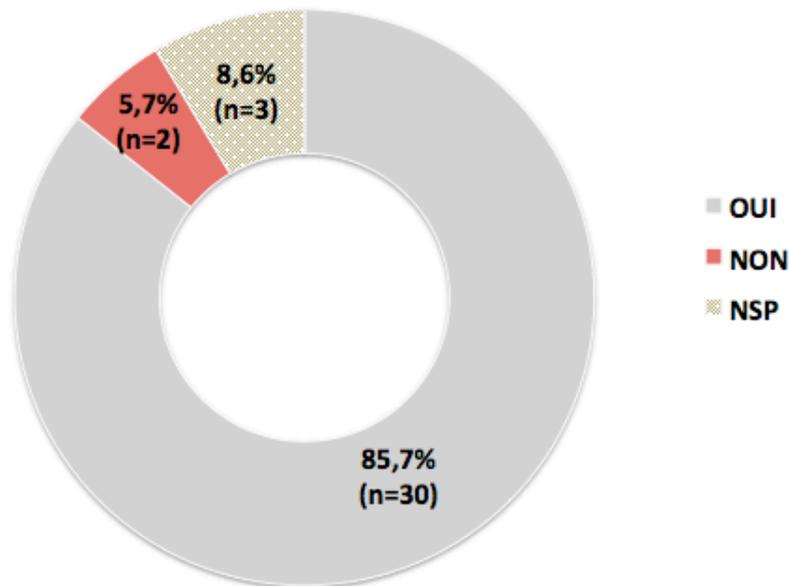


Figure 44 - Questionnaire: Nécessité d'approfondir la notion lors des études de pharmacie

Plus de 85% des pharmaciens interrogés sont favorables à l'approfondissement de cette notion lors de la formation universitaire des étudiants en pharmacie ce qui traduit une véritable volonté chez les professionnels interrogés d'être mieux formé sur ce sujet qu'ils jugent important (77% des pharmaciens interrogés pensent que l'effet nocebo peut avoir des conséquences cliniques).

Au comptoir :

Évitez-vous de parler de certains effets indésirables à des patients particulièrement anxieux?

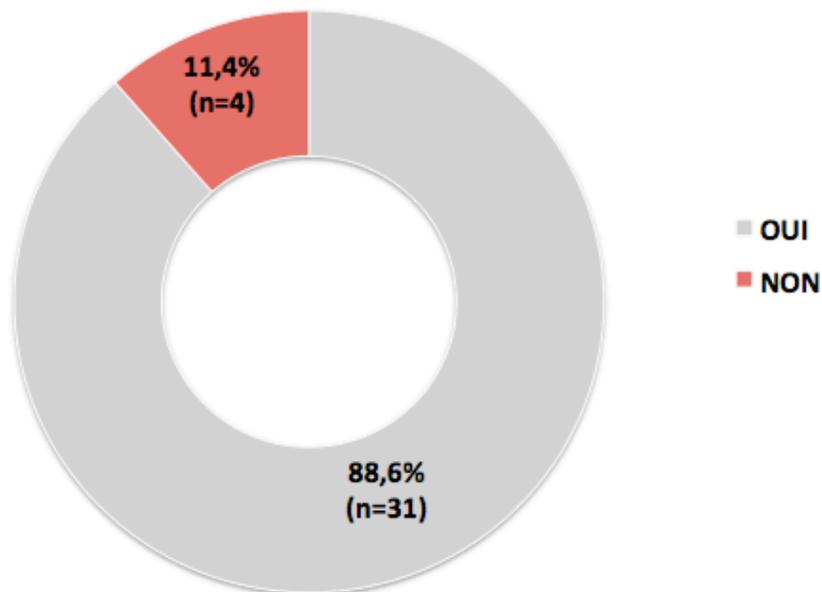


Figure 45 - Questionnaire: Attitude adoptée par les pharmaciens face à des patients anxieux

On voit ici que la grande majorité des professionnels interrogés (88,6%) évitent de parler de certains effets indésirables à des patients particulièrement anxieux.

Il a été vu précédemment que l'anxiété joue un rôle très important dans l'occurrence de l'effet nocebo (Benedetti *et al.*, 2006). De plus, il a été démontré que le fait d'informer un patient d'un éventuel effet indésirable augmente le risque que celui-ci survienne (Mondaini *et al.*, 2007).

L'attitude de la majorité des pharmaciens interrogés permet de réduire la probabilité de survenue d'un effet nocebo chez ces personnes avec un terrain anxieux particulièrement développé.

Évitez-vous de parler de certains effets indésirables à des patients qui en relatent fréquemment?

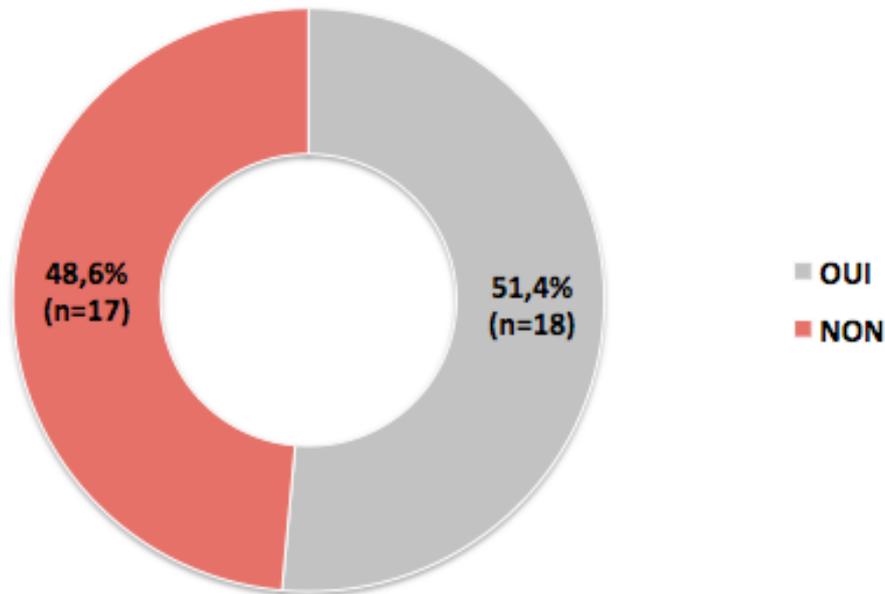


Figure 46 - Questionnaire: Attitude adoptée par le pharmacien face à des patients relatant fréquemment des effets indésirables

Les pharmaciens interrogés sont ici plus partagés quant au fait d'éviter de parler de certains d'effets indésirables à des patients qui en relatent de manière fréquente. Environ la moitié d'entre eux évite d'évoquer certains effets indésirables alors que l'autre moitié n'adopte pas de discours particulier dans ce cas de figure.

Il a été vu précédemment que le conditionnement du patient lié à des expériences passées négatives favorise la survenue de l'effet nocebo (théorie du conditionnement). Une personne développant de manière fréquente des effets indésirables a plus de risque d'en redévelopper qu'une personne en développant moins.

Il conviendrait ici d'éviter de parler de certains effets indésirables bénins et transitoires afin d'en limiter la survenue chez ces personnes en développant de manière fréquente.

Lors de la délivrance d'un traitement, essayez-vous d'axer votre discours sur les effets bénéfiques plutôt que sur les effets indésirables susceptibles?

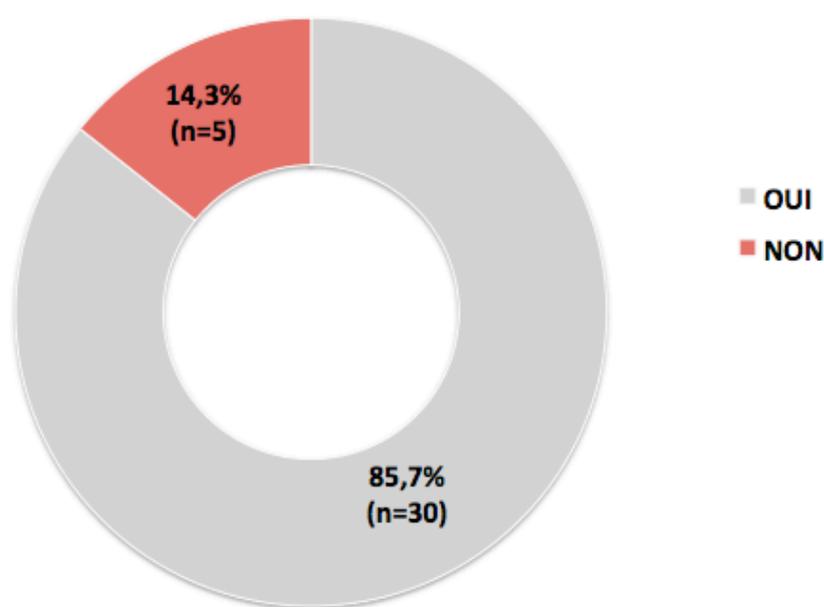


Figure 47 - Questionnaire: Attitude du pharmacien lors de la délivrance d'un traitement

Les professionnels interrogés pour une grande majorité (85,7%) disent axer leur discours sur les effets bénéfiques d'un traitement plutôt que sur les effets négatifs. Cette attitude est celle à adopter au comptoir dans la lutte d'un effet nocebo.

Cette notion est particulièrement importante lorsque l'on se trouve face à un patient exprimant des craintes par rapport à son traitement. Le rôle du pharmacien est alors de lui rappeler l'objectif du traitement : quel est le rôle du médicament qu'il prend et en quoi celui-ci sera bénéfique pour sa santé. Une meilleure confiance du patient en son traitement est synonyme d'une meilleure observance et donc d'une meilleure efficacité du traitement mais également d'un risque moindre de survenue d'effets indésirables.

Le cas des génériques :

Les patients refusant la substitution invoquent-ils le plus souvent une efficacité moindre par rapport au princeps?

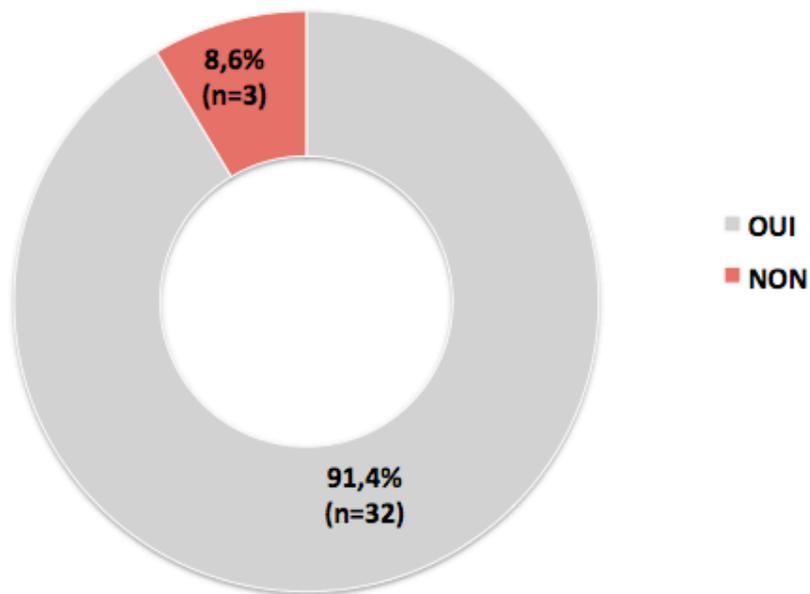


Figure 48 - Questionnaire: Efficacité des génériques perçue par le patient refusant la substitution

On observe ici que pour une grande majorité des pharmaciens interrogés, la défiance des patients vis à vis des génériques provient d'une crainte d'une efficacité moindre par rapport au princeps.

Les patients refusant la substitution invoquent-ils le plus souvent une majoration d'effets indésirables par rapport au princeps?

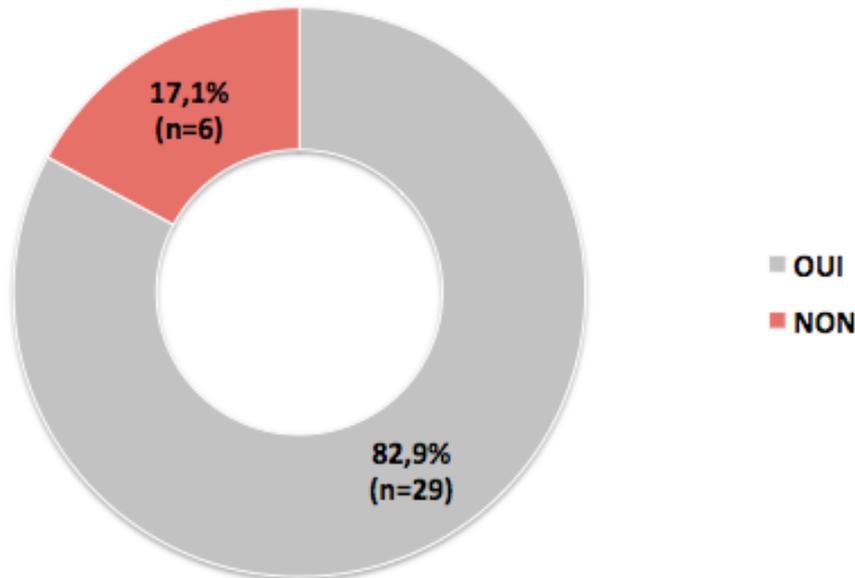


Figure 49 - Questionnaire: Effets indésirables des génériques perçus par le patient refusant la substitution

Cette défiance vis à vis des génériques est aussi due, pour une grande partie des professionnels interrogés, à une crainte de majoration d'effets indésirables par rapport au princeps.

Quelle attitude adoptez vous face à un refus de substitution par crainte d'une efficacité moindre ou d'effets indésirables plus importants ?

La majorité des pharmaciens interrogés (environ 2/3) déclarent avoir une attitude visant à rassurer le patients face à ses craintes en mettant en avant des arguments scientifiques (même biodisponibilité, intervalle de confiance, différence princeps/générique...).

Un tiers des pharmaciens interrogé en revanche indique ne pas forcément chercher le dialogue concernant les génériques et délivre le princeps.

Le rôle du pharmacien d'officine lors de la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique est de pouvoir répondre aux éventuels doutes/craintes exprimés par le patient et de le réassurer. La substitution d'un médicament peut parfois se révéler délicate dans la pratique officinale quotidienne. En effet chez certains patients le générique équivaut à une « copie » d'un médicament existant dans le sens négatif du terme (qualité moindre, moins de contrôle...). Il reviendra au pharmacien de rassurer le patients tout en ne minimisant pas son ressenti en faisant preuve d'empathie face aux doutes exprimés.

Avancer des arguments scientifiques, structurés, raisonnés quant à la composition du générique (même dosage en principe actif ,même biodisponibilité), aux sérieux des études réalisées semble être une attitude adaptée face aux craintes du patient lors de la substitution.

3.3. Le rôle majeur de la communication

L'instauration d'une véritable relation de confiance entre le pharmacien d'officine et son patient est un pilier majeur sur lequel il faut s'appuyer dans la prise en charge de l'effet nocebo. Un patient se confiera plus facilement quant à ses attentes, ses craintes et ses doutes vis à vis du traitement à un professionnel de santé en qui il a confiance et dont il reconnaît l'expertise scientifique. Le pharmacien se doit de faire preuve d'empathie face aux craintes exprimées par le patient tout en le rassurant pour lui donner confiance en son traitement afin d'en optimiser l'observance et l'efficacité.

Il conviendra d'appuyer le discours lors de la délivrance sur les aspects bénéfiques du traitement si le patient émet des craintes quant à la survenue d'effets indésirables. Le pharmacien se doit de rappeler au patient ce pourquoi il prend le traitement, quel est le but recherché et quelles seront les conséquences directes pour sa santé, quel est l'objectif fixé et quels sont les moyens mis en œuvre pour y parvenir.

Le pharmacien d'officine se doit d'adapter son discours en fonction de la personne face à lui.

Il doit d'aborder le patient dans sa globalité. Son rôle de professionnel de santé de proximité lui acquiert une légitimité toute particulière dans la lutte contre l'effet nocebo car il connaît le patient, son histoire, ses expériences passées et le contexte familial/socio-économique dans lequel celui-ci évolue.

3.3.1. Une formation universitaire des étudiants en pharmacie sur l'effet nocebo

Il est important pour le pharmacien d'officine de bien connaître, comprendre l'effet nocebo afin de l'appréhender au mieux et d'en minimiser les conséquences cliniques. Pour se faire, une formation universitaire des étudiants en pharmacie semble être une idée intéressante. Cette formation permettrait aux futurs pharmaciens de mieux comprendre l'effet nocebo, ses mécanismes d'action aussi bien psychologiques que pharmacologiques afin d'avoir une base scientifique sur laquelle s'appuyer dans la pratique officinale. Il serait aussi intéressant pour les pharmaciens de connaître les facteurs entrant en jeu dans la survenue de l'effet nocebo (professionnels de santé, personnalité du patient/expériences passées négatives, médias...) afin de minimiser au maximum les conséquences de celui-ci (effets indésirables, mauvaise observance, abandon de traitement...).

Cette formation pourrait donner aussi quelques clés aux futurs pharmaciens en matière de communication dans le but de contrer cet effet.

En effet, dans la pratique de tous les jours, il n'est pas toujours évident pour le pharmacien d'adapter son discours en fonction de la personne en face de lui. Comment se comporter quand on est face à une personne particulièrement anxieuse, remplie de doutes face à son traitement et en faisant part aux comptoir ? Quelle attitude adoptée si la personne en face est totalement réfractaire au dialogue et reste campée sur ses positions ? On n'abordera pas non plus de la même manière une personne réservée, peu enclin à s'épancher au comptoir, à se confier qu'une personne à l'inverse plus bavarde voire envahissante... Autant de situations complexes face auxquelles le jeune pharmacien d'officine peu se trouver dépourvu à l'issue de sa formation universitaire. Il serait intéressant et souhaitable de renforcer la formation des pharmaciens en matière de communication, comment écouter, comprendre et faire comprendre. Une formation théorique sur les techniques de communication permettrait dans un premier temps aux pharmaciens d'acquérir certaines bases et de appréhender les erreurs à éviter en terme de communication verbale et non verbale. Un pharmacien d'officine doit pouvoir cerner la personnalité de la personne en face de lui au comptoir, de quelle manière celle-ci appréhende sa maladie et son traitement afin d'adopter un discours et une attitude adaptés.

Cette formation pourrait également s'appuyer sur une partie plus pratique au travers de cas concrets grâce à des mises en situations dans la pharmacie pédagogique au sein des universités par exemple où le but de l'exercice serait de réduire au maximum le risque de survenue d'un effet nocebo. Cette mise en pratique permettrait de pouvoir appréhender au mieux ces situations au comptoir dans la vie de tous les jours.

CONCLUSION

L'effet nocebo est une réalité de la pratique clinique de tous les jours, responsable de la survenue d'effets indésirables mais également d'une efficacité de traitement diminuée. Complexe, multifactoriel, moins étudié que son alter ego positif l'effet placebo, l'effet nocebo représente un défi de taille à relever au quotidien pour les professionnels de santé.

Afin d'en minimiser la survenue, il conviendrait de mieux le connaître et le comprendre pour mieux l'appréhender que ce soit en cabinet, à l'hôpital, au comptoir...

En tant que professionnel de santé de proximité, accessible, ayant une connaissance du patient dans sa globalité, le pharmacien d'officine occupe une place de choix dans la lutte contre l'effet nocebo.

En connaissant les tenants et les aboutissants de cet effet, les facteurs entrant en jeu, les mécanismes pharmacologiques et psychologiques le régissant, le pharmacien disposera d'outils importants et intéressants sur lesquels s'appuyer dans sa pratique officinale.

Peu mentionné au cours du cursus universitaire des étudiants en pharmacie, l'effet nocebo est souvent mal connu de la profession comme le montre le questionnaire proposé dans la troisième partie de cette thèse. Approfondir la connaissance qu'ont les pharmaciens d'officine de l'effet nocebo via une inclusion de cette notion lors de la formation universitaire ou par le biais d'une formation continue, serait souhaitable afin que le pharmacien d'officine prenne pleinement conscience du rôle qui peut et doit être le sien dans la lutte contre cet effet.

BIBLIOGRAPHIE

- Amanzio, Martina, and Fabrizio Benedetti. "Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems." *Journal of Neuroscience* 19, no. 1 (January 1, 1999): 484–94.
- Amanzio, Martina, Luca Latini Corazzini, Lene Vase, and Fabrizio Benedetti. "A Systematic Review of Adverse Events in Placebo Groups of Anti-Migraine Clinical Trials." *Pain* 146, no. 3 (December 2009): 261–69. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.010>.
- Beecher, Henry K. "THE POWERFUL PLACEBO." *Journal of the American Medical Association* 159, no. 17 (December 24, 1955): 1602–6. doi:10.1001/jama.1955.02960340022006.
- Benedetti, F., M. Amanzio, C. Casadio, A. Oliaro, and G. Maggi. "Blockade of Nocebo Hyperalgesia by the Cholecystokinin Antagonist Proglumide." *Pain* 71, no. 2 (June 1997): 135–40.
- Benedetti, Fabrizio, Martina Amanzio, Sergio Vighetti, and Giovanni Asteggiano. "The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26, no. 46 (November 15, 2006): 12014–22. doi:10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006.
- Benedetti, Fabrizio, Martina Amanzio, Rosalba Rosato, and Catherine Blanchard. "Nonopioid Placebo Analgesia Is Mediated by CB1 Cannabinoid Receptors." *Nature Medicine* 17, no. 10 (October 2, 2011): nm.2435. <https://doi.org/10.1038/nm.2435>.
- Benedetti, Fabrizio, Jennifer Durando, and Sergio Vighetti. "Nocebo and Placebo Modulation of Hypobaric Hypoxia Headache Involves the Cyclooxygenase-Prostaglandins Pathway." *Pain* 155, no. 5 (May 2014): 921–28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.016>.
- Bingel, Ulrike, Vishvarani Wanigasekera, Katja Wiech, Roisin Ni Mhuirheartaigh, Michael C. Lee, Markus Ploner, and Irene Tracey. "The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl." *Science Translational Medicine* 3, no. 70 (February 16, 2011): 70ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>.
- Bradwejn, J., D. Koszycki, A. C. du Tertre, M. Bourin, R. Palmour, and F. Ervin. "The Cholecystokinin Hypothesis of Panic and Anxiety Disorders: A Review." *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 6, no. 3 (January 1992): 345–51. <https://doi.org/10.1177/026988119200600301>.
- Colagiuri, Ben, and Robert Zachariae. "Patient Expectancy and Post-Chemotherapy Nausea: A Meta-Analysis." *Annals of Behavioral Medicine* 40, no. 1 (August 1, 2010): 3–14. doi:10.1007/s12160-010-9186-4.

- Colloca, Luana, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, and Fabrizio Benedetti. "Overt versus Covert Treatment for Pain, Anxiety, and Parkinson's Disease." *The Lancet. Neurology* 3, no. 11 (November 2004): 679–84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1).
- Colloca, Luana, and Franklin G. Miller. "The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice." *Psychosomatic Medicine* 73, no. 7 (September 2011): 598–603. doi:10.1097/PSY.0b013e3182294a50.
- Drici, M D, F Raybaud, C De Lunardo, P Iacono, and P Gustovic. "Influence of the Behaviour Pattern on the Nocebo Response of Healthy Volunteers." *British Journal of Clinical Pharmacology* 39, no. 2 (February 1995): 204–6.
- Faasse, Kate, Tim Cundy, Greg Gamble, and Keith J. Petrie. "The Effect of an Apparent Change to a Branded or Generic Medication on Drug Effectiveness and Side Effects." *Psychosomatic Medicine* 75, no. 1 (January 2013): 90–96. doi:10.1097/PSY.0b013e3182738826.
- Flaten, Magne Arve, Per Matti Aslaksen, Arnstein Finset, Terje Simonsen, and Oddmund Johansen. "Cognitive and Emotional Factors in Placebo Analgesia." *Journal of Psychosomatic Research* 61, no. 1 (July 2006): 81–89. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.12.004.
- Gracely, R. H., R. Dubner, W. R. Deeter, and P. J. Wolskee. "Clinicians' Expectations Influence Placebo Analgesia." *Lancet (London, England)* 1, no. 8419 (January 5, 1985): 43.
- Hall, Kathryn T., Joseph Loscalzo, and Ted J. Kaptchuk. "Genetics and the Placebo Effect: The Placebome." *Trends in Molecular Medicine* 21, no. 5 (May 2015): 285–94. doi:10.1016/j.molmed.2015.02.009.
- Häuser, Winfried, Claas Bartram, Eva Bartram-Wunn, and Thomas Tölle. "Adverse Events Attributable to Nocebo in Randomized Controlled Drug Trials in Fibromyalgia Syndrome and Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Systematic Review." *The Clinical Journal of Pain* 28, no. 5 (June 2012): 437–51. doi:10.1097/AJP.0b013e3182321ad8.
- Häuser, Winfried, Ernil Hansen, and Paul Enck. "Nocebo Phenomena in Medicine: Their Relevance in Everyday Clinical Practice." *Deutsches Arzteblatt International* 109, no. 26 (June 2012): 459–65. doi:10.3238/arztebl.2012.0459.
- Hush, Julia M., Kirsten Cameron, and Martin Mackey. "Patient Satisfaction with Musculoskeletal Physical Therapy Care: A Systematic Review." *Physical Therapy* 91, no. 1 (January 2011): 25–36. doi:10.2522/ptj.20100061.
- Kennedy, W. P. "The Nocebo Reaction." *Medical World* 95 (September 1961): 203–5.
- Klosterhalfen, Sibylle, Sandra Kellermann, Silke Braun, Axel Kowalski, Markus Schrauth, Stephan Zipfel, and Paul Enck. "Gender and the Nocebo Response Following Conditioning and Expectancy." *Journal of Psychosomatic Research* 66, no. 4 (April 2009): 323–28. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.09.019.

- Lang, E. V., E. G. Benotsch, L. J. Fick, S. Lutgendorf, M. L. Berbaum, K. S. Berbaum, H. Logan, and D. Spiegel. “Adjunctive Non-Pharmacological Analgesia for Invasive Medical Procedures: A Randomised Trial.” *Lancet (London, England)* 355, no. 9214 (April 29, 2000): 1486–90. doi:10.1016/S0140-6736(00)02162-0.
- Lemoine, Patrick. *Mystère du nocebo (Le)*. Odile Jacob, 2011.
- Lorenz, Jürgen, Michael Hauck, Robert C. Paur, Yoko Nakamura, Roger Zimmermann, Burkhardt Bromm, and Andreas K. Engel. “Cortical Correlates of False Expectations during Pain Intensity Judgments—a Possible Manifestation of Placebo/Nocebo Cognitions.” *Brain, Behavior, and Immunity* 19, no. 4 (July 2005): 283–95. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.010.
- Mitsikostas, Dimos D, Leonidas I Mantonakis, and Nikolaos G Chalarakis. “Nocebo Is the Enemy, Not Placebo. A Meta-Analysis of Reported Side Effects after Placebo Treatment in Headaches.” *Cephalalgia* 31, no. 5 (April 1, 2011): 550–61. doi:10.1177/0333102410391485.
- Mitsikostas, Dimos D., and Christina I. Deligianni. “Q-No: A Questionnaire to Predict Nocebo in Outpatients Seeking Neurological Consultation.” *Neurological Sciences* 36, no. 3 (March 1, 2015): 379–81. doi:10.1007/s10072-014-1959-2.
- Mondaini, Nicola, Paolo Gontero, Gianluca Giubilei, Giuseppe Lombardi, Tommaso Cai, Andrea Gavazzi, and Riccardo Bartoletti. “Finasteride 5 Mg and Sexual Side Effects: How Many of These Are Related to a Nocebo Phenomenon?” *The Journal of Sexual Medicine* 4, no. 6 (November 2007): 1708–12. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x.
- O’Connor, A. M., R. A. Pennie, and R. E. Dales. “Framing Effects on Expectations, Decisions, and Side Effects Experienced: The Case of Influenza Immunization.” *Journal of Clinical Epidemiology* 49, no. 11 (November 1996): 1271–76.
- Petrilli, Christopher Michael, Megan Mack, Jennifer Janowitz Petrilli, Andy Hickner, Sanjay Saint, and Vineet Chopra. “Understanding the Role of Physician Attire on Patient Perceptions: A Systematic Review of the Literature— Targeting Attire to Improve Likelihood of Rapport (TAILOR) Investigators.” *BMJ Open* 5, no. 1 (January 1, 2015): e006578. doi:10.1136/bmjopen-2014-006578.
- Rotzinger, Susan, and Franco J. Vaccarino. “Cholecystokinin Receptor Subtypes: Role in the Modulation of Anxiety-Related and Reward-Related Behaviours in Animal Models.” *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 28, no. 3 (May 2003): 171–81.
- Scott, David J., Christian S. Stohler, Christine M. Egnatuk, Heng Wang, Robert A. Koeppe, and Jon-Kar Zubieta. “Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses.” *Archives of General Psychiatry* 65, no. 2 (February 2008): 220–31. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.34.

- Schmid, Julia, Nina Theysohn, Florian Gaß, Sven Benson, Carolin Gramsch, Michael Forsting, Elke R. Gizewski, and Sigrid Elsenbruch. "Neural Mechanisms Mediating Positive and Negative Treatment Expectations in Visceral Pain: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on Placebo and Nocebo Effects in Healthy Volunteers." *Pain* 154, no. 11 (November 2013): 2372–80. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.013>.
- Testa, Marco, and Giacomo Rossetini. "Enhance Placebo, Avoid Nocebo: How Contextual Factors Affect Physiotherapy Outcomes." *Manual Therapy* 24 (August 2016): 65–74. doi:10.1016/j.math.2016.04.006.
- Thomas, K. B. "General Practice Consultations: Is There Any Point in Being Positive?" *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 294, no. 6581 (May 9, 1987): 1200–1202.
- Tinnermann, A., S. Geuter, C. Sprenger, J. Finsterbusch, and C. Büchel. "Interactions between Brain and Spinal Cord Mediate Value Effects in Nocebo Hyperalgesia." *Science* 358, no. 6359 (October 6, 2017): 105–8. <https://doi.org/10.1126/science.aan1221>.
- Tracey, Irene. "Getting the Pain You Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effects in Humans." *Nature Medicine* 16, no. 11 (October 14, 2010): nm.2229. <https://doi.org/10.1038/nm.2229>.
- Varelmann, Dirk, Carlo Pancaro, Eric C. Cappiello, and William R. Camann. "Nocebo-Induced Hyperalgesia during Local Anesthetic Injection." *Anesthesia and Analgesia* 110, no. 3 (March 1, 2010): 868–70. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cc5727.
- Witthöft, Michael, and G. James Rubin. "Are Media Warnings about the Adverse Health Effects of Modern Life Self-Fulfilling? An Experimental Study on Idiopathic Environmental Intolerance Attributed to Electromagnetic Fields (IEI-EMF)." *Journal of Psychosomatic Research* 74, no. 3 (March 2013): 206–12. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.12.002.

Vu, le Président du jury,

Elise VERRON

Vu, le Directeur de thèse,

Catherine RABU

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom - Prénoms : DURAND Hélène, Véronique, Olivia, Marie

Titre de la thèse : Pharmacien d'officine et effet nocebo

Résumé de la thèse : L'effet nocebo est une réalité de la pratique clinique de tous les jours. Il peut en effet être responsable d'une majoration d'effets indésirables et d'une diminution d'efficacité lors de la prise d'un traitement. Moins connu et étudié que l'effet placebo, il représente un défi de taille à relever pour les professionnels de santé et en particulier le pharmacien d'officine. Ce travail a pour but de définir ce qu'est l'effet nocebo, quels mécanismes physiologiques et psychologiques le régissent, quels facteurs influencent son apparition et en quoi le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans sa prise en charge. Les connaissances de la profession sur le sujet ont également été évaluées via un questionnaire proposé en version papier et en ligne sur la période d'avril-mai 2017 dont les résultats ont été analysés dans cette thèse.

MOTS CLÉS : EFFET NOCEBO, EFFET PLACEBO, PHARMACIEN D'OFFICINE, QUESTIONNAIRE

JURY

**PRÉSIDENT : Dr Elise VERRON, Maître de Conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Dr Catherine RABU, Maître de Conférences de
Pharmacologie et de Pharmacocinétique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Dr Marie Line VRECH, Pharmacien
6 Bd Saint Aignan - 44100 Nantes**

**Adresse de l'auteur : Melle Durand Hélène
74 rue des Sables
85160 SAINT JEAN DE MONTS**