



**HAL**  
open science

## L'effet nocebo : étude préliminaire descriptive chez des patients hospitalisés en néphrologie

Sara Planès

► **To cite this version:**

Sara Planès. L'effet nocebo : étude préliminaire descriptive chez des patients hospitalisés en néphrologie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01141452

**HAL Id: dumas-01141452**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01141452v1>**

Submitted on 13 Apr 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2014

N°

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE-  
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

**THESE**  
**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

<b>L'EFFET NOCEBO : ETUDE PRELIMINAIRE DESCRIPTIVE CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISES EN NEPHROLOGIE</b>
--

Soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Le lundi 13 octobre 2014

Par Mlle Sara PLANES

Née le 15 mai 1987 à Clamart (92)

Devant le jury composé de :

Président : Mr le Professeur Christophe RIBUOT

Directeur de thèse : Mme le Docteur Céline VILLIER

Membres : Mr le Docteur Thierry ROMANET

Mr le Professeur Luc ZIMMER

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2013-2014**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DPT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MAROLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emerite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »  
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »  
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »  
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »  
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »  
D6 : Département « Anglais »

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S UMR 5075 CNRS
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
AHU	FILIOI (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaële	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emerite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HINDINGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX -TIMC-IMAG CNRS UMR. 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV UMR 5249 CEACNRSUJF
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi-TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»  
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament»  
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments»  
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés»  
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »  
D6 : Département « Anglais »

MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Eric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	LAB-CR INSERM / UJF U823
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	WOUESSIDJEWÉ	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

AGIM : Age – Imagerie – Modélisation

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

IAB : Institut Albert Bonriot

IBS : Institut de Biologie Structurale

CEA : Centre Energie Atomique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRJ : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse

EAM : équipe d'accueil mixte

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonriot

IBS : Institut de Biologie Structurale

IRTSV : Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SIS : Santé-Individu-Société

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

SPMabi : Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimétiques et Biotechnologies

THEMAS : Epidémiologie et méthodologie de la recherche clinique

THEREX : Thérapeutique Recombinante Expérimentale

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

## Remerciements

A Christophe Ribuot, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Céline Villier, pour m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci pour ta disponibilité et le temps que tu m'as consacré jusqu'au dernier moment ! Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris pendant mon stage en pharmacovigilance.

A Luc Zimmer, merci d'avoir si rapidement accepté de juger ce travail et de participer à ce jury.

A Thierry Romanet, pour avoir tout de suite accepté de participer au jury. Merci pour ta disponibilité pendant ces 6 mois.

A Michel Mallaret et Marion Lepelley pour avoir accepté de donner votre avis d'experts sur les effets indésirables.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ces quatre ans d'internat, au CHU de Grenoble, à Chambéry et à la Clinique Mutualiste. Merci particulièrement à toute l'équipe de pharmacovigilance.

A tout le service de néphrologie et particulièrement Aldric, Aure-Elise, Benoît, Guillaume et Yann pour ce super dernier semestre. Merci à tous les médecins, internes et externes qui ont accepté de répondre à mon questionnaire.

A Camille et Mélanie, pour toutes ces années de fac et d'internat qui n'auraient pas été pareilles sans vous. J'espère qu'on arrivera à se voir (presque) autant qu'avant et j'attendrai avec impatience les mails « nouvelles » ou « potin » !

A Kathy, Julie, Anne-Cé, Maud, Charles, Bruno, Adrien, Morgane, Céline, Prudence, Marion, Amandine, Myriam, Claire, Caroline, Laure, Fanny, Caro, Anaïs, Pascaline, Anne et à tous les internes et pharmaciens rencontrés pendant ces quatre ans.

A Anne-Laure, Emilie, Marie et Sophie (et aux bébés récemment arrivés !), pour tous les bons moments passés à la fac et surtout les weekends à venir dans toute la France.

A Maman, merci de toujours croire que je suis la meilleure et d'avoir confiance en moi en toutes circonstances.

A Papa, pour m'avoir toujours poussée à aller plus loin.

A David, merci beaucoup pour le temps passé à corriger mon anglais.

A Simon, même si tu m'as fait l'affront d'être diplômé avant moi j'admire le courage dont tu as fait preuve pour en arriver là. A Solène, merci de le supporter dans tous les sens du terme! Vous avez intérêt à venir me rendre visite, il y a (sûrement) plein de choses à découvrir...

A Clément, le plus gentil des petits frères. Je suis très contente que tu aies pu venir, tout le monde n'a pas la chance que le futur président assiste à sa thèse !

A Maï, merci d'être venue et de m'avoir toujours encouragée et soutenue. Nous n'aurions pas toutes réussi le concours si tu n'avais pas aussi bien pris soin de nous !

A Bon Papa, je sais que tu aurais voulu être là. Merci de toujours me montrer que tu es fier de moi, je suis moi aussi fière qu'il y ait à nouveau un pharmacien chez les Planès. Gabrielle merci d'être là aujourd'hui.

A ma belle-famille, Anne-Marie, Bertrand, Marion, Fredo, Maud et Manon. Merci de m'avoir si gentiment intégrée dans la famille, et pour tous les bons moments passés ensemble.

A Charlotte, Leïla et Myriam (c'est par ordre alphabétique, pas de jalousie !). Ca y est mes études sont finies, merci d'avoir toujours été là et de m'avoir encouragée pendant toutes ces années. Même si on est un peu éloignées géographiquement, j'espère qu'on arrivera toujours à se retrouver le plus souvent possible.

A Pierre, merci pour ton soutien, ta patience et ton aide indispensable sans lesquels je n'aurais pas pu réussir. Merci de toujours savoir comment me rassurer, j'en ai bien eu besoin ces derniers mois ! J'espère que l'année qui arrive passera vite pour qu'on puisse avancer dans de nouveaux projets.



## Table des matières

Remerciements .....	4
Table des matières .....	6
Index des tableaux et des figures.....	7
Liste des abréviations .....	8
INTRODUCTION.....	9
METHODE .....	13
RESULTATS .....	17
1. Description de la population .....	17
2. Score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo.....	17
3. Recueil des effets indésirables .....	21
4. Questionnaire des soignants .....	26
5. Comparaison des besoins d'information exprimés par les patients et par les soignants. .	27
DISCUSSION .....	29
Analyse du questionnaire patient .....	29
Recueil des effets indésirables .....	30
Analyse du questionnaire soignant.....	33
Comparaison des besoins d'information .....	33
Limites de l'étude.....	35
CONCLUSION .....	36
BIBLIOGRAPHIE .....	38
ANNEXES .....	42
Annexe 1. Article de revue soumis au British Journal of Clinical Pharmacology.....	42
Annexe 2 : Questionnaire remis aux patients.....	63
Annexe 3 : Questionnaire remis aux soignants .....	69

## Index des tableaux et des figures

Figure 1. Logigramme des inclusions .....	17
Figure 2. Répartition du score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo. ....	18
Figure 3. Résultats du score de sensibilité à l'effet nocebo. ....	19
Figure 4. Réponse à la question 5 (Si vous lisez les notices des médicaments). ....	20
Figure 5. Réponse à la question 6 (Si lire la notice des médicaments vous inquiète ou vous donne envie de ne pas les prendre).....	20
Figure 6. Résultats du score de Bortner .....	21
Figure 7. Courbe ROC du score total dans l'identification des patients ayant un effet nocebo. ....	25
Figure 8. Connaissance et représentation des soignants sur l'effet nocebo. ....	27
Figure 9. Réponses à la question « Concernant les effets indésirables, trouvez-vous que les médecins et pharmaciens vous en parlent : » / « A votre avis, les patients trouvent que les professionnels de santé leur parlent des effets indésirables des médicaments : ».....	28
Figure 10. Réponses à la question « Concernant les effets indésirables, préféreriez vous savoir : » / « Concernant les effets indésirables, pensez-vous que les patients préfèrent : » ...	28
Tableau I. Calcul du score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo. ....	15
Tableau II : Pourquoi avez-vous peur de ressentir un effet indésirable ? .....	19
Tableau III. Réponses des patients aux questions 3, 4 et 7 (en nombre et pourcentage) .....	19
Tableau IV. Confiance des patients en leurs professionnels de santé.....	20
Tableau V. Résultats du score HAD. ....	21
Tableau VI. Médicaments et effets indésirables rapportés par les patients.....	22
Tableau VII. Patients présentant un effet nocebo.....	22
Tableau VIII. Description des patients de l'étude.....	23
Tableau IX. Caractéristiques des patients ayant un effet nocebo.....	24
Tableau X. Classement des patients en positifs et négatifs.....	24
Tableau XI. Comparaison des caractéristiques des patients ayant un effet nocebo ou non au risque d'erreur 5%.....	25
Tableau XII. Comparaison des caractéristiques des patients en sous-groupe au risque d'erreur 5%.....	26
Tableau XIII. Informations données par les soignants.....	27

## **Liste des abréviations**

CCK : Cholécystokinine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EI : Effet(s) Indésirable(s)

EN : Effet(s) Nocebo

HAD : Hospital Anxiety and Depression

IM : Interactions Médicamenteuses

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PV : PharmacoVigilance

## INTRODUCTION

Chaque traitement, qu'il soit pharmacologique ou non, a deux composantes : l'une reliée aux effets spécifiques du traitement lui-même, et l'autre, non-spécifique, reliée à la perception que le traitement est administré (1). Les effets non spécifiques d'un traitement sont appelés « effets placebo » lorsqu'ils sont bénéfiques, et « effets nocebo » lorsqu'ils sont délétères (2).

Le terme nocebo vient du latin *nocere* et signifie « je nuirai ». Il a été introduit pour la première fois en médecine par Walter P. Kennedy en 1961 pour décrire les effets néfastes produits par un placebo (« je plairai ») (3). Aujourd'hui, l'effet nocebo (EN) correspond à l'apparition ou l'aggravation de symptômes induits par un traitement actif ou non, causés par les attentes négatives du patient vis-à-vis du traitement.

Hahn (4) en a distingué 2 formes :

- une forme spécifique : le patient attend un résultat négatif très particulier et il se produit
- une forme générique : le patient a des attentes négatives pas clairement définies et qui conduisent à une symptomatologie floride et différente de ce qui est attendu.

L'EN a été beaucoup moins étudié que l'effet placebo. Les essais cliniques l'étudiant sont en effet considérés comme peu éthiques car ils déclenchent des résultats négatifs et ne produisent aucun bénéfice sur le patient (5). Les études sont en majorité réalisées chez l'animal ou le volontaire sain.

La littérature est cependant de plus en plus riche à ce sujet et nous avons réalisé un article de synthèse sur l'effet nocebo et ses implications en pratique clinique (annexe 1).

Les principaux éléments que nous avons retrouvés sont les suivants :

### 1. Mécanismes

#### a. Facteurs liés au patient

Certaines caractéristiques psychologiques semblent prédominer chez les patients présentant un EN : anxiété, dépression, somatisation (6). Les femmes semblent plus sujettes à cet effet que les hommes (7,8) ainsi que les patients ayant un modèle comportemental de type A selon l'échelle de Bortner (sujets plus agressifs et compétitifs) (9).

Les effets indésirables (EI) décrits par les patients présentant un EN sont la plupart du temps des symptômes liés à l'anxiété comme une tachycardie, une dyspnée ou des sueurs (6) ou des symptômes plus subjectifs qualifiés de fonctionnels (nausées, démangeaisons, vertiges,

douleurs abdominales, céphalées, malaise) (10). Il n'y a généralement pas de lésion organique à la clé. Le pessimisme peut prédisposer à des attentes négatives et donc au phénomène nocebo (4,11,12).

#### b. Environnement

Les effets propres de la personnalité sont modulés par la situation ou le contexte, c'est pourquoi un EN peut être observé chez des patients avec un profil psychologique « normal » dans des conditions particulières, par exemple lorsqu'une personne trouve sa situation sociale actuelle intolérable (12).

Les attentes étant en grande partie tirées de l'environnement culturel, les EN sont susceptibles de varier d'un endroit à l'autre (13).

#### c. Information

L'information peut être donnée au patient de différentes façons, ce qui va avoir différents effets sur son attitude, son jugement et sa prise de décision (14). Les professionnels de santé peuvent transmettre leurs propres attentes au patient directement en exprimant leur point de vue mais également inconsciemment par la communication non-verbale (position du corps, haussement d'épaules, froncement de sourcils...) (2,15).

Les patients peuvent également trouver ou chercher activement des informations négatives par eux-mêmes (Internet, notice des médicaments).

#### d. Mécanismes psychologiques

- le conditionnement. L'EN peut être considéré comme un exemple de conditionnement pavlovien, formé par différents aspects extérieurs au patient : l'environnement (forme et couleur du médicament, odeur d'hôpital...) peut agir comme un stimulus conditionné, déclenchant une réponse en l'absence d'un principe actif mais uniquement parce qu'il a été associé à un effet négatif dans le passé (16). L'EN serait donc une conséquence d'un conditionnement inconscient par des expériences thérapeutiques négatives (17).

- les attentes. L'effet placebo est le résultat d'attentes positives, alors que l'effet nocebo est le résultat d'attentes négatives (18). Ces attentes dépendent d'un environnement psycho-social complexe autour du patient, comme les instructions verbales, les expériences antérieures, les interactions avec les professionnels de santé, la perception que le patient a du traitement... (19,20)

- la mauvaise attribution de symptômes négatifs. Des symptômes somatiques causés par la maladie, l'anxiété ou la dépression peuvent être faussement attribués à un médicament récemment introduit. Ce phénomène est fortement lié aux attentes négatives du patient (6).

#### e. Mécanismes neurobiologiques

Grâce aux études réalisées dans le domaine de la douleur, différentes substances endogènes ont été identifiées pour expliquer le modèle de l'effet nocebo:

- la cholécystokinine (CCK). L'activité de la CCK a été montrée grâce à l'utilisation d'un antagoniste de ses récepteurs A et B, le proglumide. En effet, il bloque la réponse nocebo dans les essais d'hyperalgésie nocebo, sans avoir de propriété antalgique en lui-même (21). De plus, les agonistes aux récepteurs à la CCK ont montré des propriétés anxiogènes (22).

- les corticoïdes. L'induction verbale d'hyperalgésie nocebo est associée à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (23).

- les opioïdes endogènes et la dopamine. Une réponse placebo importante est associée à une plus grande activité dopaminergique et opioïde dans le nucleus accumbens, alors que la réponse nocebo est associée à une diminution du relargage de dopamine et d'opioïdes (24).

L'anxiété semble jouer un rôle très important dans la survenue d'une réponse nocebo car il a été montré que le diazépam, une benzodiazépine anxiolytique, antagonisait l'hyperalgésie nocebo et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (23). Pour résumer, l'anxiété anticipatoire à propos de la survenue imminente d'une douleur suggérée verbalement déclenche l'activation de la CCK, qui va faciliter la transmission de la douleur et entraîner une hyperalgésie. De plus, la suggestion verbale d'un résultat positif (par exemple diminution de la douleur) active la transmission des opioïdes endogènes, alors que la suggestion d'un résultat négatif (par exemple augmentation de la douleur) active les récepteurs à la CCK (25).

## 2. Gestion de l'effet nocebo

Plusieurs solutions ont été proposées pour éviter l'apparition d'un EN lors de la prescription d'un nouveau traitement :

- identification des patients à risque : patients ayant déjà eu des EI, patients anxieux ou dépressifs (10).

- présentation positive : l'accent est mis sur le pourcentage de patients qui tolèrent bien le traitement et non pas sur le pourcentage de patients ayant des EI (26).

- information adaptée : le médecin adapte l'information donnée en fonction des EI possibles, de la pathologie pour laquelle le traitement est donné, et du patient (27).

- permission de non-information : le patient accepte de recevoir peu ou pas d'informations sur les EI peu sévères ou qui cèdent à la poursuite du traitement (28,29).
- éducation des patients sur l'effet nocebo (15).
- éducation des professionnels de santé sur l'effet nocebo (6).

Les études soulignent le problème du consentement éclairé qui, en fournissant des informations sur les effets indésirables du traitement, risque d'être pourvoyeur d'EN.

### 3. Perspectives

Dans les essais cliniques, les réponses nocebo sont fréquentes et peuvent entraîner la sortie de l'essai, la modification des prises du traitement et un manque d'observance (30). Les sorties d'essai dues à un EN peuvent malheureusement fausser les résultats d'une étude clinique (31). L'EN a bien entendu des conséquences importantes en santé publique puisqu'il peut diminuer l'observance thérapeutique des patients, entraîner un plus grand nombre de visites médicales et la prescription d'autres traitements pour lutter contre les EI ou l'arrêt d'un traitement utile. Au final, il risque d'y avoir une augmentation globale du coût des soins médicaux (6,27).

L'effet nocebo intéresse donc de plus en plus la communauté scientifique et ses mécanismes ont été en grande partie décryptés. De nombreuses pistes de réflexion sont ouvertes pour d'une part éviter la survenue d'EN chez les patients, et d'autre part le gérer s'il survient.

Toutefois, il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur la fréquence de l'EN dans la population générale, en dehors des essais cliniques.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la proportion de patients ayant une propension à l'effet nocebo et la proportion d'effet nocebo parmi tous les effets indésirables décrits par les patients, dans une cohorte de patients hospitalisés en néphrologie.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer la performance de notre échelle d'évaluation
- évaluer si les critères que nous avons choisis pour construire notre échelle d'évaluation de l'EN sont pertinents pour dégager un profil de patients à risque d'effet nocebo
- évaluer la cohérence des besoins d'information exprimés par les patients de ceux exprimés par les professionnels de santé.

## **METHODE**

Il s'agit d'une étude observationnelle non-interventionnelle réalisée au sein du service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, entre mai et août 2014.

### **Critères d'inclusion**

Les patients hospitalisés en néphrologie entre mai et août 2014 et ayant accepté de participer à l'étude ont été inclus.

### **Critères d'exclusion**

Les patients ne comprenant pas le français ont été exclus, ainsi que ceux ayant un performance status de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)  $\geq 3$ . Les patients n'étaient pas inclus lorsque leur durée de séjour était inférieure à 48 heures.

### **Recueil des données**

A l'entrée d'un patient, tous les effets indésirables qu'il présente actuellement ou a présenté par le passé sont recueillis par l'interne en pharmacie.

Pendant son hospitalisation, tous les EI qui apparaissent sont recueillis et mis en lien avec les médicaments introduits et les informations reçues par le patient.

A la fin de l'hospitalisation, un auto-questionnaire est donné au patient (annexe 2). Il comprend des questions sur les relations du patient avec ses médicaments, le questionnaire d'auto-évaluation de Bortner et l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD).

Un questionnaire est réalisé auprès des médecins et des pharmaciens du service pour apprécier leur connaissances sur l'EN, à la fin de la période de recueil pour ne pas biaiser les résultats obtenus (annexe 3).

En parallèle, pour tous les effets indésirables recueillis, 2 pharmaciens et un médecin du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble se prononcent séparément sur la possibilité qu'il s'agisse ou non d'un effet nocebo. On retient un EN si au moins 2 des 3 experts ont considéré qu'il en s'agissait d'un.



## **Construction des questionnaires**

### Questionnaire patient.

Nous avons choisi d'utiliser un questionnaire à remplir par les patients eux-mêmes pour ne pas recourir à un évaluateur extérieur qui aurait pu introduire un ou des biais.

Les 9 premières questions permettent d'évaluer la relation du patient avec ses médicaments et son potentiel à ressentir des effets nocebo.

Nous établissons un score entre 0 et 27 en attribuant aux questions une à neuf 0, 1, 2 ou 3 points. Cela permet de classer les patients en 3 catégories : pas de sensibilité à l'EN si le score est inférieur ou égal à 9, EN possible si le score est compris entre 10 et 18, sensibilité à l'EN si le score est supérieur ou égal à 19. Ces questions ont été élaborées grâce aux données retrouvées dans la littérature, pour évaluer comment les patients vivent au quotidien avec leurs médicaments.

Les questions 10 et 11 ne rentrent pas dans le calcul du score mais servent à vérifier la cohérence entre la vision des patients et celle des soignants.

Les 14 questions suivantes sont celles du questionnaire d'auto-évaluation de Bortner (32). Cette échelle a été utilisée par Drici (9) qui a montré que les personnes ayant un modèle comportemental de type A sont plus sujettes à l'effet nocebo. Elles permettent de déterminer le comportement du patient en le classant soit dans le type A soit dans le type B. Chaque question est découpée en 24 segments avec A à gauche pour les items 12, 14, 15, 17, 19, 20, et 21 et A à droite pour les items 13, 16, 18, 22, 23, 24 et 25. Plus le score est élevé plus la personne a un comportement de type A (avec une limite fixée à 190 points). Les personnalités de type A ont un haut degré d'hostilité, de compétitivité, de hâte, d'impatience, de nervosité, d'agressivité, un débit de parole impétueux et un état permanent de qui-vive. Les personnalités de type B sont plus détendues, plus coopératives, suivent un rythme plus régulier dans leurs activités et semblent plus satisfaites de leur vie quotidienne et des membres de leur entourage (33). Cette échelle a l'avantage d'avoir déjà été utilisée dans la recherche d'effet nocebo mais nous ne l'avons retrouvée qu'une fois dans la littérature.

Les 14 dernières questions sont celles de l'échelle HAD (34), validée en français (35,36). Elles permettent de dépister les troubles psychopathologiques fréquents tels que l'anxiété (questions 26 à 32) et la dépression (questions 33 à 39). Chaque question est notée de 0 à 3 points et il faut faire le total du versant anxiété et le total du versant dépression séparément :

21 points maximum pour chacun. Si le score est compris entre 8 et 10 points, cela signe un état anxieux ou dépressif douteux. Au-delà de 10 points l'état anxieux ou dépressif est certain. Nous avons pris le parti d'utiliser cette échelle car elle a l'avantage d'évaluer la symptomatologie dépressive et anxieuse et sa sévérité en seulement 14 questions. Elle est donc rapide et facile d'utilisation. Cependant, même si cette échelle a été développée pour être utilisée à l'hôpital, il est possible que certains items soient surévalués du fait de l'hospitalisation des patients. Le score d'anxiété ne reflète pas forcément l'état d'anxiété de base des patients car ceux-ci sont hospitalisés parfois pour une pathologie grave ou en attente d'un diagnostic.

D'autres échelles existent et sont reconnues, comme par exemple l'échelle de dépression de Hamilton (37) ou celle de Montgomery et Asberg (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) (38) mais celles-ci doivent être effectuées par un médecin. Le Beck Depression Inventory (39) est un questionnaire à choix multiple réalisable par le patient lui-même mais il contient 21 questions et ne comporte que des items sur la dépression.

Un score total est calculé en additionnant les résultats des 3 parties du questionnaire (tableau I)

Résultats du questionnaire	Score nocebo			Echelle de Bortner		Anxiété			Dépression		
	≤ 9	10-18	≥ 19	B	A	< 8	8-10	> 10	< 8	8-10	> 10
Score correspondant	0	1	2	0	1	0	1	2	0	1	2

Tableau I. Calcul du score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo.

Le score total est compris entre 0 et 7.

- Si le résultat  $\leq 2$ , le patient n'a pas un profil de sensibilité à l'EN
- Si le résultat est compris entre 3 et 5, le patient a un profil de sensibilité modérée à l'EN
- Si le résultat est  $\geq 6$ , le patient a un profil de forte sensibilité à l'EN.

Pour chaque patient, la présence ou non d'EN parmi les EI qu'il a déclarés est comparée au profil de sensibilité déterminé. Le profil des patients ayant un effet nocebo est comparé à celui de ceux n'en ayant pas pour déterminer si certains facteurs représentent un risque d'effet nocebo supérieur. Le score total est également comparé aux résultats retrouvés par l'équipe de pharmacovigilance (PV).

### Questionnaire soignant

Il comprend 5 questions sur la connaissance de l'effet nocebo et l'information des patients. Les questions 2 et 3 sont les mêmes que les questions 10 et 11 du questionnaire patient, dans le but de vérifier si les professionnels de santé ont la même vision que les patients concernant les informations à donner sur les médicaments.

### **Analyse statistique**

L'analyse de la population et des questionnaires a été réalisée avec le tableur Excel<sup>®</sup> de Microsoft et le site biostatgv qui utilise le logiciel de statistiques R<sup>®</sup>.

La concordance de l'avis des pharmacovigilants entre eux a été faite par le test de concordance kappa de Cohen (40). Ce test a aussi servi à comparer l'avis des pharmacovigilants à certains paramètres comme le score d'anxiété ou le score total.

Une tentative de comparaison des populations ayant ou non un effet nocebo a été effectuée grâce à un test de Mann-Whitney (test non paramétrique), utilisé pour évaluer si ces 2 échantillons de tailles différentes sont issus de la même population.

La comparaison des besoins d'information des patients et des soignants a été effectuée grâce à un test des rangs de Wilcoxon (test non paramétrique) pour tester si la distribution des réponses (variables qualitatives ordinales) était identique entre les 2 groupes (patients et soignants). Ce test non paramétrique est équivalent au test t mais il est utilisable lorsque les conditions de normalité ne sont pas appliquées, ce qui est notre cas. Ces tests sont moins puissants que des tests paramétriques mais nos échantillons sont petits donc nous manquerions de puissance également.

## RESULTATS

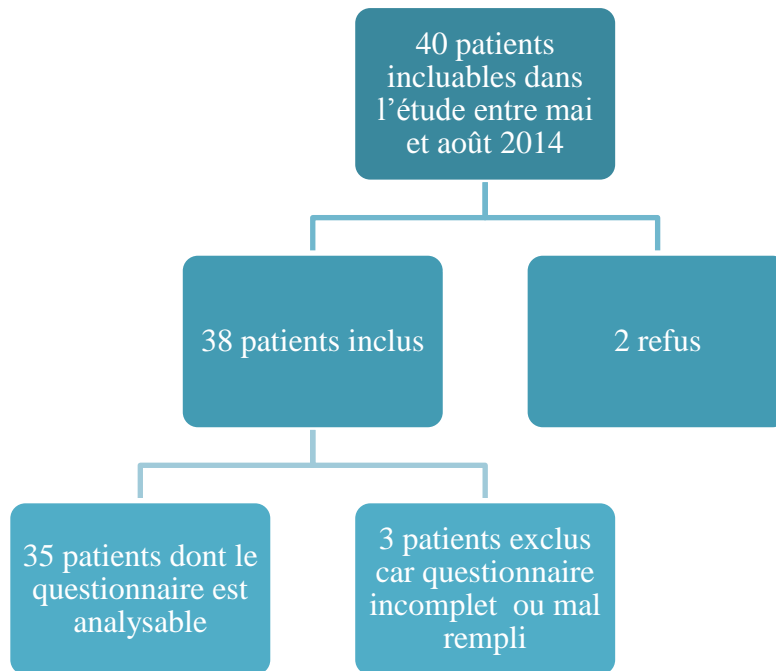


Figure 1. Logigramme des inclusions

### 1. Description de la population

L'âge moyen des patients inclus est de 62,4 +/- 15,0 ans (minimum 29 ans, maximum 84 ans) et il y a 43% de femmes. La durée moyenne de séjour est de 8,3 +/- 6,9 jours (minimum 2 jours, maximum 30 jours). Les patients ont en moyenne 8,1 +/- 3,5 médicaments (minimum 2, maximum 19).

### 2. Score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo

Les résultats du score total du profil de sensibilité à l'EN sont présentés dans la figure 2.

Aucun patient n'a un score  $\geq 6$ , signant l'absence de patient ayant un profil de forte sensibilité à l'EN.

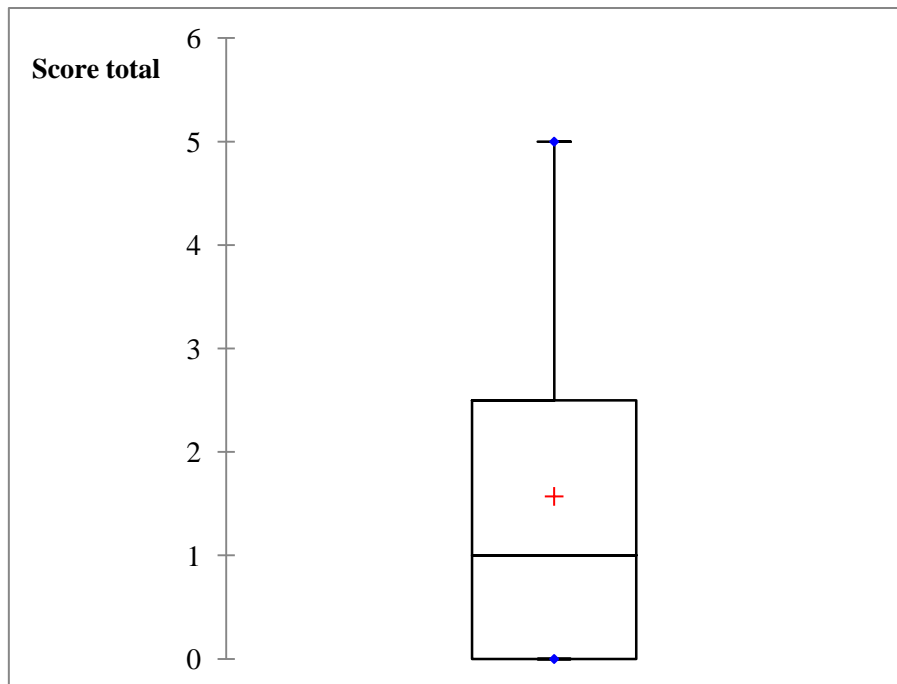


Figure 2. Répartition du score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo.

### Résultats de la première partie du questionnaire

Les patients ont répondu à la question « Comment qualifieriez-vous votre relation avec les médicaments ? » de façon très hétérogène. Des termes reviennent régulièrement comme « obligatoire », « un besoin », « je prends ce qu'on me dit de prendre » ou simplement « bonne ». Certains patients disent « je suis contre », « je déteste les médicaments », ou que la relation est « difficile », « compliquée ». Pour d'autres la relation est plus positive : « merci les médicaments », « aide pour soulager les maux », relation « amicale ». Et enfin quelques patients sont partagés : relation « ambiguë : ça soigne mais aussi ça tue », « je déteste prendre des médicaments mais c'est une obligation », « une vieille relation regrettable mais hélas indispensable ».

Les résultats du score de sensibilité à l'EN sont présentés dans la figure 3.

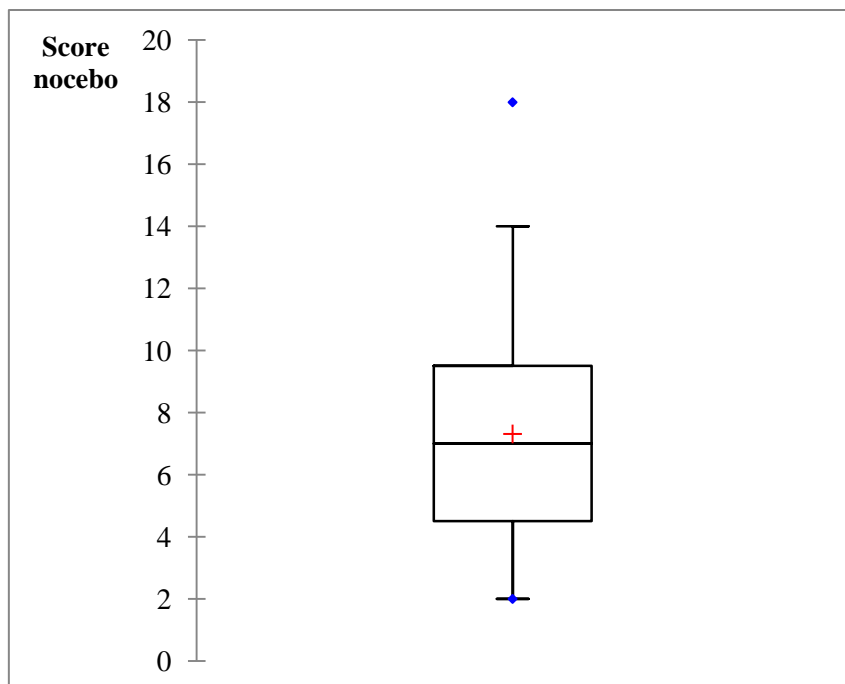


Figure 3. Résultats du score de sensibilité à l'effet nocebo.

Dix patients sur 35 déclarent avoir peur de ressentir un effet indésirable avant de prendre un médicament. Les raisons évoquées par les patients sont : (tableau II)

Raison	Nombre de patients
Car j'ai déjà eu des EI	5
Car j'ai lu la notice	7
Car le médecin ou le pharmacien m'en a parlé	4

Tableau II : Pourquoi avez-vous peur de ressentir un effet indésirable ?

Les réponses des patients aux questions 3, 4 et 7 sont présentées dans le tableau III.

	jamais	rarement	souvent	toujours
<b>Ressentez-vous des EI ?</b>	10 (28,6%)	24 (68,6%)	1 (2,8%)	0 (0%)
<b>Consultez-vous internet ?</b>	20 (57,1%)	10 (28,6%)	5 (14,3%)	0 (0%)
<b>Lisez-vous les notices ?</b>	4 (11,4%)	4 (11,4%)	16 (45,7%)	11 (31,4%)

Tableau III. Réponses des patients aux questions 3, 4 et 7 (en nombre et pourcentage)

Les réponses aux questions 5 et 6 des 31 patients qui déclarent lire les notices des médicaments sont présentées dans les figures 4 et 5.

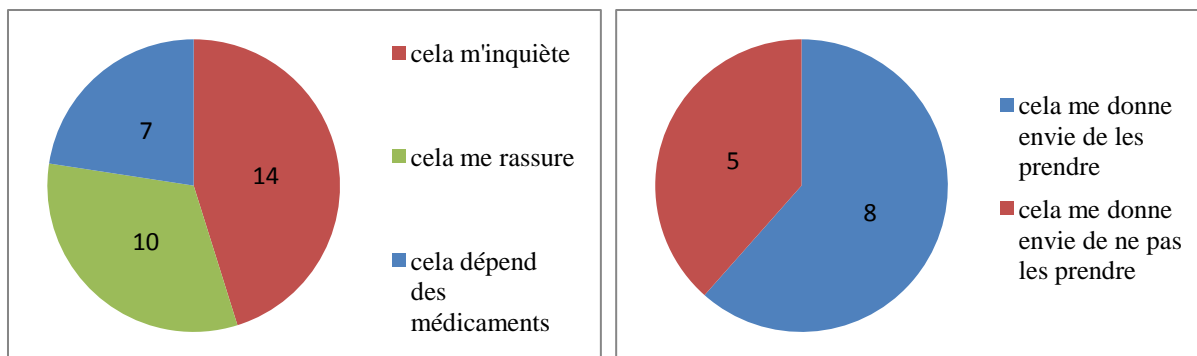


Figure 4. Réponse à la question 5 (Si vous lisez les notices des médicaments).

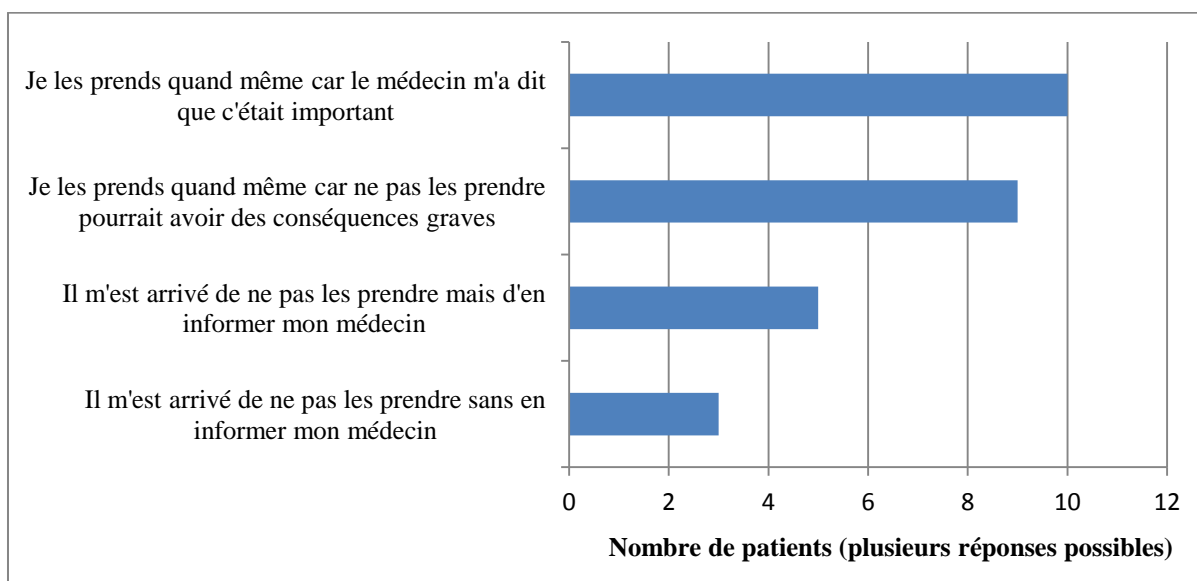


Figure 5. Réponse à la question 6 (Si lire la notice des médicaments vous inquiète ou vous donne envie de ne pas les prendre).

La confiance des patients en leur médecin et leur pharmacien est présentée dans le tableau IV.

Confiance en :	Médecin			Pharmacien		
	Entièrement	Plutôt oui	Plutôt non	Entièrement	Plutôt oui	Plutôt non
<b>Nombre de patients</b>	19	15	1	17	16	2
<b>Pourcentage de patients</b>	54,3%	42,9%	2,8%	48,6%	45,7%	5,7%

Tableau IV. Confiance des patients en leurs professionnels de santé.

### Résultats de la deuxième partie du questionnaire

Les résultats du score de Bortner sont présentés dans la figure 6.

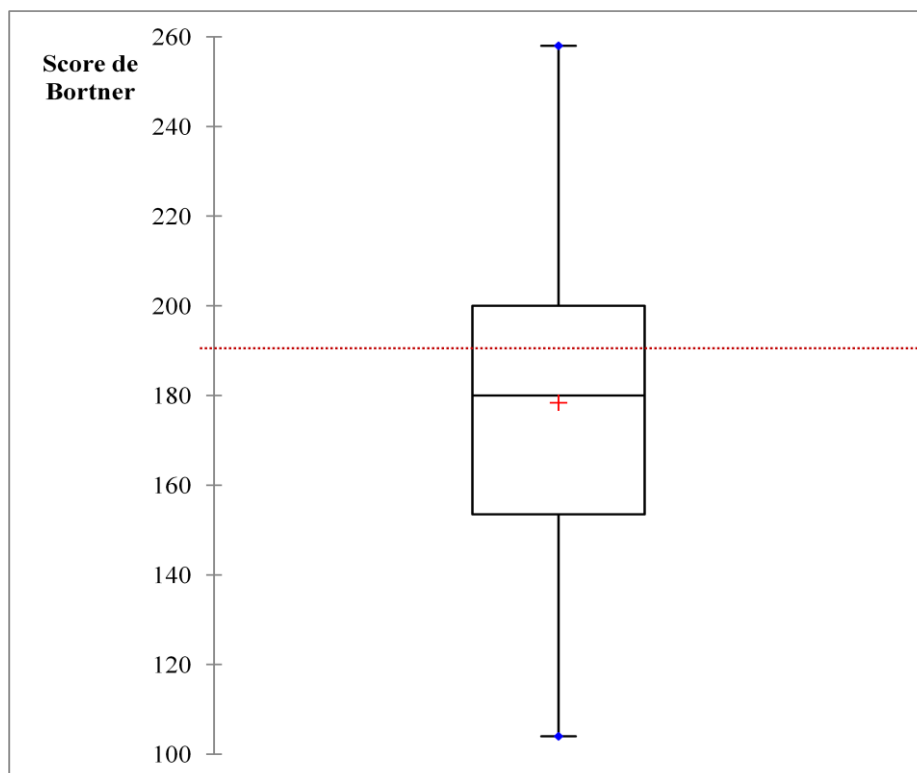


Figure 6. Résultats du score de Bortner

### Résultats de la troisième partie du questionnaire

Le score d'anxiété moyen est de 8 points (minimum 0 point, maximum 18 points). Le score de dépression moyen est de 4,9 (minimum 1 point, maximum 15 points). Les résultats de l'échelle HAD sont présentés dans le tableau V.

	Etat anxieux			Etat dépressif		
	Absent	Douteux	Certain	Absent	Douteux	Certain
<b>Nombre de patients</b>	20	6	9	28	5	2
<b>Pourcentage de patients</b>	57,1%	17,1%	25,7%	80,0%	14,3%	5,7%

Tableau V. Résultats du score HAD.

### **3. Recueil des effets indésirables**

Parmi les 35 répondants, 28 patients ont présenté au moins 1 EI, soit 80% des patients.

Soixante-et-onze EI ont été colligés au total (63 rapportés spontanément par les patients et 8 mentionnés dans le dossier médical exclusivement). Les patients ont vécu en moyenne 2 effets indésirables (minimum 0, maximum 6).

Les principaux médicaments et EI cités plus d'une fois sont résumés dans le tableau VI.



Médicament	Nombre de citations	Effet indésirable	Nombre de citations
Antibiotiques	12	Eruption cutanée	8
Immunosuppresseurs	11	Troubles digestifs	6
Corticoïdes	8	Tremblements	5
Antalgiques morphiniques	5	Brûlures d'estomac	5
Antihypertenseurs	4	Vomissements	5
Diurétiques	3	Hallucinations	4
Antalgiques de palier 2	2	Vertiges	2
		Prise de poids	2

Tableau VI. Médicaments et effets indésirables rapportés par les patients.

Effets indésirables relevant d'un effet nocebo

Chez 6 patients, l'équipe de pharmacovigilance a identifié un potentiel effet nocebo soit une fréquence de 17,1% (tableau VII). Le coefficient kappa de concordance entre les 3 experts est de 0,809, ce qui montre un accord fort.

Patient	Symptôme	Médicament	Mécanisme supposé
1	Brûlure d'estomac	Cellcept <sup>®</sup>	EN
1	Taches cutanées	Uvedose <sup>®</sup>	EN
7	Brûlure thoracique et cauchemars	Antibiotiques	EN
13	Eruption cutanée prurigineuse	Pentasa <sup>®</sup>	Mauvaise attribution de symptôme : éruption d'origine infectieuse
13	Syndrome néphrotique	Pentasa <sup>®</sup>	Mauvaise attribution de symptôme : glomérulonéphrite membrano-proliférative
15	Trouble de la mémoire	Immunosuppresseurs	EN
15	Oppression thoracique	Uradipil <sup>®</sup>	EN
18	Sensation de pique sous les pieds	Immunosuppresseurs	EN
28	Syndrome néphrotique	Lasilix <sup>®</sup> Antihypertenseurs	Mauvaise attribution de symptôme : glomérulonéphrite extra-membraneuse

Tableau VII. Patients présentant un effet nocebo.

Nous avons donc 9 effets indésirables sur 71 relevant d'un effet nocebo, soit une fréquence de 12,7%.

Le tableau VIII résume le recueil des effets indésirables, la présence d'un effet nocebo et le score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo de tous les patients de l'étude.

Patient	Nombre d'EI rapportés par les patients	Nombre d'EI dans le dossier non rapportés par les patients	Avis de la PV (nocebo ou non ?)	Score total
1	4	0	nocebo	5
2	2	0	non	0
3	4	0	non	1
4	4	0	non	2
5	4	0	non	2
6	2	1	non	0
7	4	0	nocebo	4
8	4	0	non	0
9	0	0	non	0
10	6	0	non	0
11	1	0	non	1
12	0	0	non	0
13	2	0	mauvaise attribution	3
14	0	1	non	0
15	3	0	nocebo	1
16	3	0	non	4
17	0	0	non	0
18	1	0	nocebo	3
19	0	0	non	0
20	1	1	non	2
21	0	0	non	2
22	1	1	non	2
23	2	1	non	3
24	0	0	non	0
25	1	0	non	1
26	1	0	non	2
27	0	1	non	1
28	5	0	mauvaise attribution	4
29	1	0	non	0
30	2	0	non	3
31	1	2	non	1
32	0	0	non	2
33	0	0	non	2
34	2	0	non	1
35	2	2	non	3

Tableau VIII. Description des patients de l'étude.

Le tableau IX décrit les 6 patients ayant un EN.

Patient	Age	Sexe	Nb de lignes de traitement	Score de sensibilité nocebo	Profil de personnalité	Score anxiété	Score dépression	Score total
<b>1</b>	30	F	10	4	A	15	11	5
<b>7</b>	63	F	12	14	B	15	10	4
<b>13</b>	76	H	5	5	B	13	3	3
<b>15</b>	36	F	5	10	B	7	2	1
<b>18</b>	64	H	8	7	B	14	10	3
<b>28</b>	56	H	3	18	A	18	4	4

Tableau IX. Caractéristiques des patients ayant un effet nocebo.

Le score kappa de concordance entre l'avis des pharmacovigilants et le score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo est de 0,714. Il y a donc un accord fort entre ce qui est retrouvé par le questionnaire et l'avis des experts.

Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité du questionnaire en fonction de l'avis des pharmacovigilants et du score total en classant les patients en 2 groupes : nocebo et pas nocebo. Pour le score total, nous les avons rassemblés en 2 groupes car aucun patient n'a un score  $\geq 6$  ; les patients sont donc « négatifs » si leur score total du profil de sensibilité à l'EN est  $\leq 2$  et « positifs » si ce score est  $> 3$  (tableau X).

	Avis pharmacovigilance	
	Nocebo	Pas nocebo
Score total $>3$	5 (vrais positifs)	4 (faux positifs)
Score total $\leq 2$	1 (faux négatif)	25 (vrais négatifs)

Tableau X. Classement des patients en positifs et négatifs.

La sensibilité est de 83,3% et la spécificité est de 86,2%. La valeur prédictive positive est de 55,6% et la valeur prédictive négative est de 96,2%.

La sensibilité pourrait peut-être être améliorée en faisant varier le seuil du score total. Nous avons donc construit une courbe ROC (41) pour l'évaluer, en prenant comme valeurs de seuil score total  $>1$ ,  $>2$ ,  $>3$ ,  $>4$  et  $>5$  (figure 7).

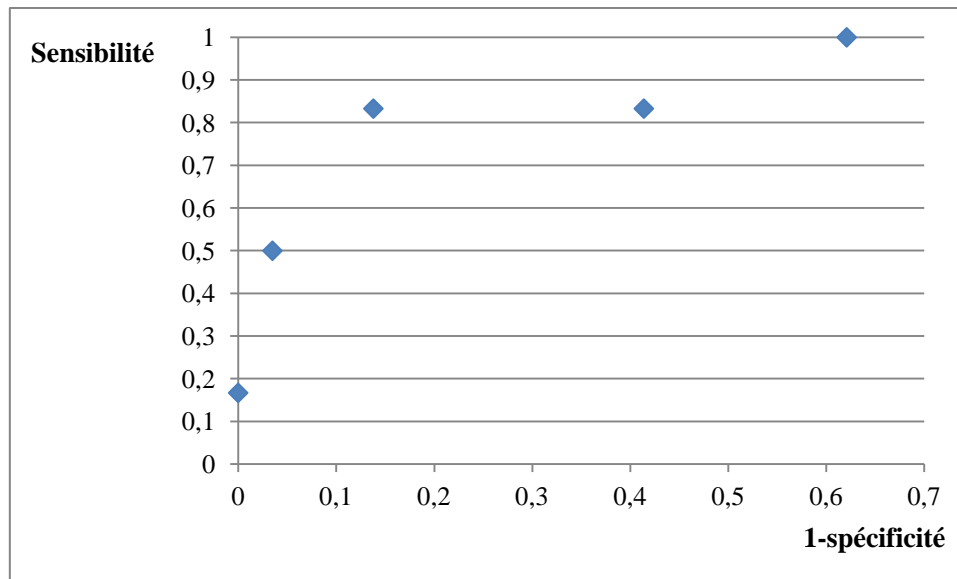


Figure 7. Courbe ROC du score total dans l'identification des patients ayant un effet nocebo.

Cette courbe montre que le seuil pour avoir les meilleures sensibilités et spécificités est celui que nous avons défini avec un score total >3.

Le tableau XI compare les caractéristiques des patients ayant un EN et ceux n'ayant pas.

Avis de la PV	Age	Sexe	Nb de lignes de traitement	Score nocebo	Score de Bortner	Score anxiété	Score dépression	Score total
<b>Nocebo</b>	54,2	50,0% de femmes	7,2	9,7	204	13,8	6,7	3,3
<b>Pas nocebo</b>	64,1	41,4% de femmes	8,3	6,8	173	6,8	4,6	1,2
<b>p</b>	0,161	0,721	0,552	0,244	0,115	0,001	0,261	0,003

Tableau XI. Comparaison des caractéristiques des patients ayant un effet nocebo ou non au risque d'erreur 5%.

La comparaison des moyennes étant maladroite avec des effectifs de faible taille, nous avons essayé de comparer les effectifs de chaque sous-groupe au sein des différents scores. Ces résultats sont présentés dans le tableau XII.

Avis de la PV	Score nocebo			Score de Bortner	
	≤ 9	Entre 10 et 18	≥ 19	<190	>190
<b>Nocebo</b>	3	3	0	3	3
<b>Pas nocebo</b>	23	6	0	19	10
<b>p</b>	0,871	0,356		0,196	0,161

Avis de la PV	Etat anxieux			Etat dépressif		
	Absent	Douteux	Certain	Absent	Douteux	Certain
<b>Nocebo</b>	1	0	5	3	3	0
<b>Pas nocebo</b>	19	6	4	25	3	1
<b>p</b>	0,182		0,079	0,547	0,072	

Tableau XII. Comparaison des caractéristiques des patients en sous-groupe au risque d'erreur 5%.

Cette analyse est finalement impossible car les effectifs de certains sous-groupe sont extrêmement faibles voire nuls et il est impossible de faire ressortir statistiquement des facteurs de risque.

L'anxiété étant le critère qui ressort comme le plus statistiquement significatif ( $p= 0,001$ ), nous avons réalisé un test kappa de concordance entre le score d'anxiété et la présence d'un EN selon les experts en PV.

Si l'on classe les patients en 2 groupes « état anxieux certain et douteux » ou « pas d'anxiété », le score kappa est de 0,371 soit un accord faible. En revanche si les 2 groupes sont « état anxieux certain » ou « état anxieux douteux et pas d'anxiété », le score kappa est de 0,714 soit un accord fort.

De la même façon, nous avons réalisé un test kappa entre le score d'anxiété et le score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo.

Si l'on classe les patients en 2 groupes « état anxieux certain et douteux » ou « pas d'anxiété », le score kappa est de 0,542 soit un accord modéré. En revanche si les 2 groupes sont « état anxieux certain » ou « état anxieux douteux et pas d'anxiété », le score kappa est de 0,886 soit un accord excellent.

#### 4. Questionnaire des soignants

Population : 8 médecins, 6 internes en médecine, 1 pharmacien et 4 externes en pharmacie ont répondu au questionnaire soignant.

Les informations qu'ils délivrent aux patients lors de la prescription ou la délivrance d'un nouveau médicament sont résumées dans le tableau XIII (plusieurs réponses possibles par soignant).

Information donnée	Nombre de soignants (pourcentage)
L'indication	3 (15,8%)
L'indication et les EI graves	11 (57,9%)
L'indication et les EI fréquents	1 (5,3%)
L'indication, tous les EI et les interactions médicamenteuses (IM)	4 (21,0%)
Demande au patient l'information qu'il souhaite recevoir	4 (21,0%)

Tableau XIII. Informations données par les soignants.

Leurs connaissances et représentations de l'effet nocebo sont représentées dans la figure 8.

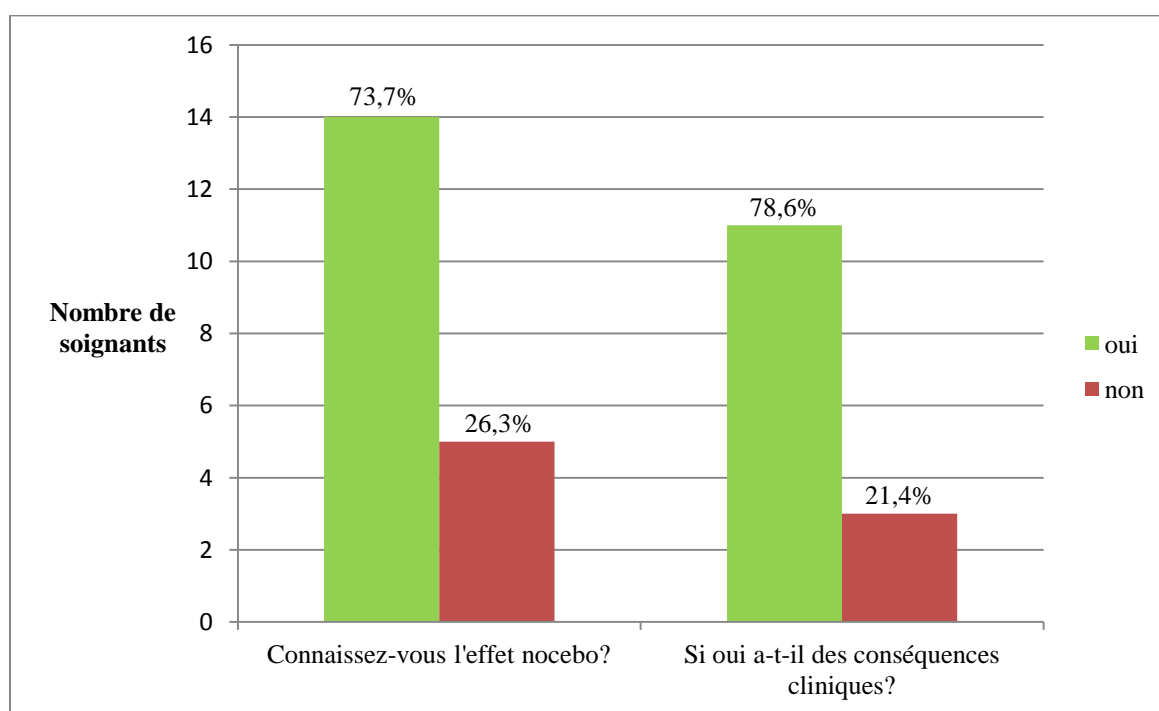


Figure 8. Connaissance et représentation des soignants sur l'effet nocebo.

## 5. Comparaison des besoins d'information exprimés par les patients et par les soignants.

Les réponses des patients et des soignants sont représentées dans les figures 9 et 10.

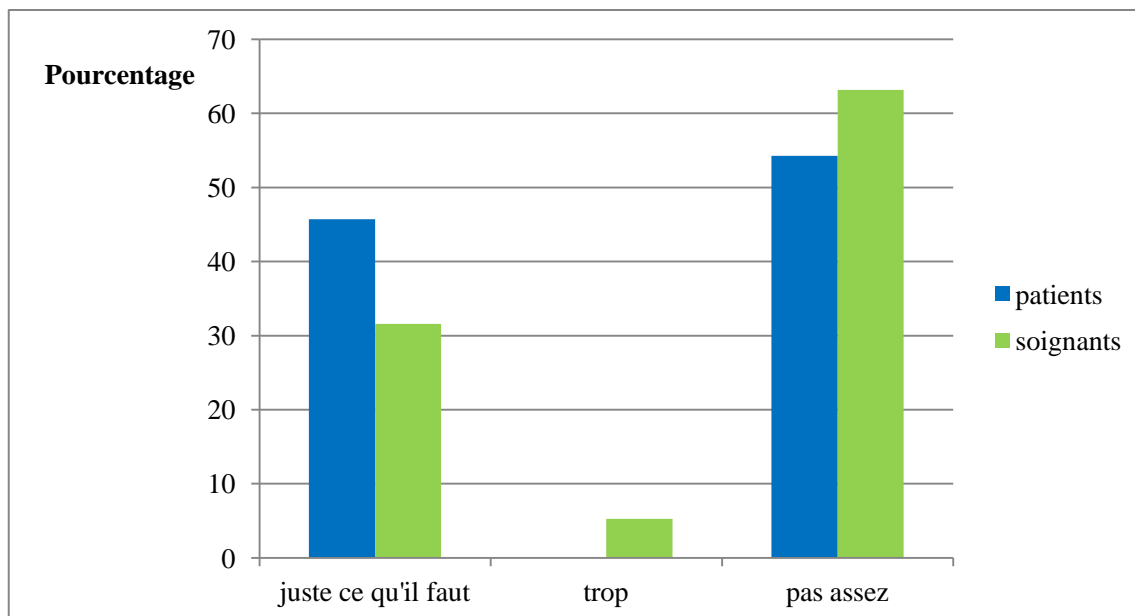


Figure 9. Réponses à la question « Concernant les effets indésirables, trouvez-vous que les médecins et pharmaciens vous en parlent : » / « A votre avis, les patients trouvent que les professionnels de santé leur parlent des effets indésirables des médicaments : »

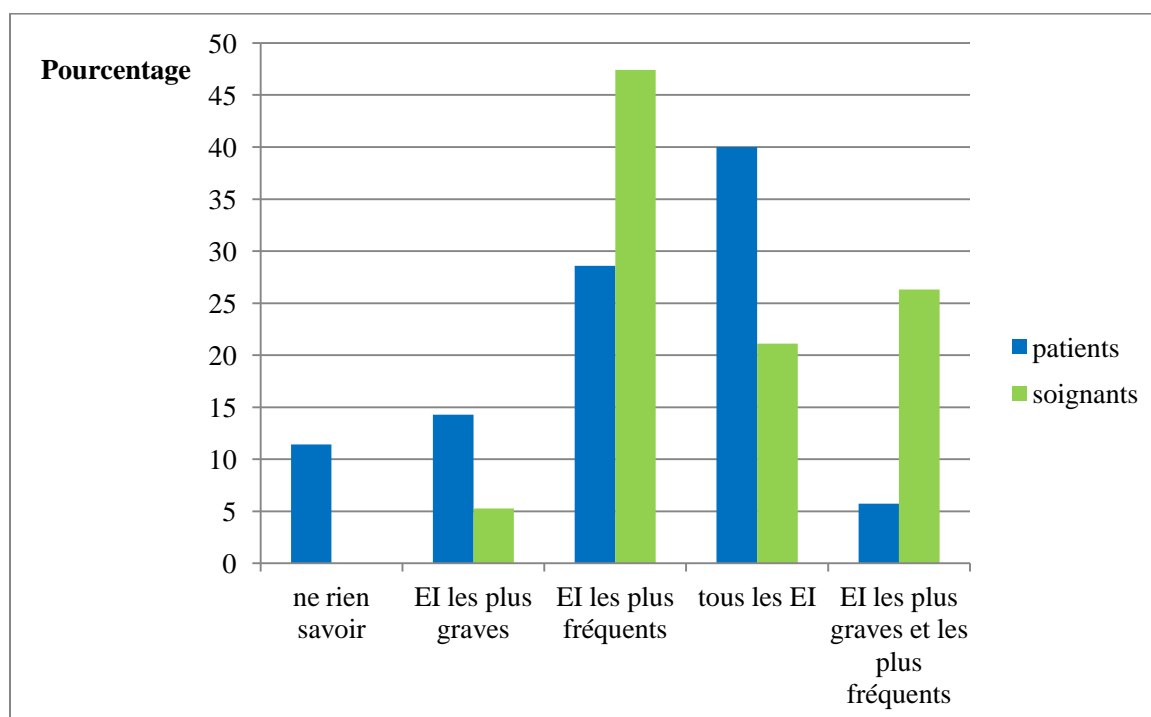


Figure 10. Réponses à la question « Concernant les effets indésirables, préféreriez vous savoir : » / « Concernant les effets indésirables, pensez-vous que les patients préfèrent : »

La différence de répartition des réponses n'est pas statistiquement significative au risque d'erreur 5% :  $p=0,5$  pour les réponses de la figure 9,  $p=0,18$  pour les réponses de la figure 10.

## **DISCUSSION**

Nous avons choisi de réaliser cette étude dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble car il s'agit d'un service accueillant des patients aux profils assez hétérogènes. En effet, l'âge des patients inclus varie de 29 à 84 ans, la durée moyenne de séjour est très variable (de 2 à 30 jours) ainsi que le nombre de médicaments pris par les patients (de 2 à 19). C'est un service qui reçoit des patients avec des pathologies chroniques (insuffisants rénaux chroniques, dialysés, greffés rénaux) mais aussi des patients pour des pathologies aiguës (insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite). Nous avons donc une population assez variée mais beaucoup exposée aux médicaments (8,1 lignes de traitement en moyenne).

### **Analyse du questionnaire patient**

Le questionnaire tel que nous l'avons construit semble intéressant pour identifier les patients à risque d'EN. La sensibilité du test est en effet de 83,3% et la spécificité de 86,2%. La valeur prédictive négative est même très bonne (96,2%), ce qui signifie que ce questionnaire permet de bien identifier les patients qui ne sont pas à risque d'EN. En revanche la valeur prédictive positive n'est que de 55,6% donc le test risque de faire ressortir des faux positifs. Cependant, il vaut probablement mieux identifier à tort un patient à risque d'EN et se comporter avec lui comme tel plutôt que de passer à côté d'un patient vraiment à risque d'EN et ne pas prendre de précautions.

Selon notre échelle, notre population contient seulement des patients qui ont un profil de sensibilité modérée à l'effet nocebo (25,7%) mais pas de patients à fort risque d'EN. Cela est probablement dû au recrutement des patients et ce chiffre aurait sûrement été différent dans un service de psychiatrie.

On peut vraisemblablement mettre ce chiffre en relation avec le fait que seuls 29% des patients ont peur de ressentir un effet indésirable avant de prendre un médicament et ont donc des attentes négatives dues à la lecture de la notice, au fait d'avoir déjà eu des EI ou parce qu'un professionnel de santé leur en a parlé. Les autres patients n'ont pas d'attentes négatives et sont donc moins exposés à l'EN.



Les questions de la première partie du questionnaire nous permettent de comparer le comportement de nos patients à la population générale. La première question (Comment qualifieriez-vous votre relation avec les médicaments ?) est cependant discutable car le fait que la réponse soit un texte libre laisse une part de subjectivité pour la cotation et peut donc faire varier le score placebo d'un examinateur à l'autre. Les autres questions nous montrent que les patients consultent assez peu internet pour se renseigner sur les médicaments mais la plupart des patients âgés ont déclaré ne pas avoir d'accès à internet. Une étude américaine a montré que 33% des américains consultaient internet pour chercher des informations sur les médicaments (42). En France, un sondage montre que 57% des personnes qui utilisent internet s'en servent pour des questions médicales. Dans cette population, parmi les patients qui se servent d'internet après une consultation médicale, 44% le font pour rechercher une information sur les médicaments ou les traitements. (A la recherche du e-patient : étude TNS Sofres réalisée par téléphone en France en 2013 sur 1002 patients de 18 ans et plus représentatifs de la population)

La grande majorité des patients de l'étude lit les notices des médicaments. Nous retrouvons des chiffres similaires dans la littérature : 70% des patients lisent les notice d'après une étude réalisée au sein d'un CHU parisien (43), 59% d'après un sondage réalisé par l'institut Ipsos pour le LEEM (Les entreprises du médicament).

Il est intéressant de noter que les 9 patients ayant déclaré prendre leurs médicaments même si lire la notice les avaient inquiété car ne pas les prendre pourrait avoir des conséquences graves sont tous des patients greffés rénaux sous immunosuppresseurs. Ils ont donc bien saisi l'enjeu de l'observance des immunosuppresseurs et les prennent même s'ils ont peur de ressentir un EI.

Les patients font à plus de 90% confiance à leur médecin et leur pharmacien. Ce chiffre est cohérent avec celui retrouvé lors d'un sondage réalisé en 2010 auprès de 1000 français par l'institut ViaVoice pour le Groupe Pasteur Mutualité où 91% des sondés déclaraient faire confiance à leurs médecin et pharmacien.

### **Recueil des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs (diarrhée, constipation, inconfort digestif) et les brûlures

d'estomac. Les tremblements sous tacrolimus sont également cités à plusieurs reprises mais il s'agit d'une particularité de notre population d'étude qui comporte des greffés rénaux. Il semble que pour la majorité des patients les EI des médicaments sont essentiellement cutanés ou digestifs, certains patients ayant répondu ne pas avoir d'effet indésirable car ils prennent un inhibiteur de la pompe à protons ou un protecteur gastrique. On retrouve ces éléments dans une étude chez des personnes âgées pour lesquelles le « mal à l'estomac » est le principal EI des médicaments selon les patients interrogés (44). D'après les auteurs, les autres EI sont peu connus ou peu évoqués par les patients, ce qui est aussi le cas dans notre étude. Il est également intéressant de noter que certains EI apparaissant dans le dossier des patients et semblant importants n'ont pas été cités par les patients (par exemple dépression sous interféron, anémie ayant nécessité des transfusions sous ribavirine, surdité séquellaire aux aminosides). Nous avons donc d'une part un biais de mémorisation des effets indésirables qui ne sont plus présents au moment du recueil. Mais il est également possible que les patients n'aient pas assimilé ou qu'on ne leur ait pas expliqué que l'effet était dû au médicament, ce qui peut avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'effet nocebo puisque les patients ne s'en rappellent pas comme une mauvaise expérience liée aux médicaments.

Les médicaments les plus fréquemment cités comme pourvoyeurs d'effets indésirables sont les antibiotiques (bêta-lactamines dans 5 cas sur 12) et les immunosuppresseurs qui sont là aussi une particularité liée à notre population d'étude.

L'analyse des effets indésirables recueillis a montré que 6 patients présentent un effet nocebo, soit 17,1% de la population d'étude. Les EI considérés comme nocebo représentent 12,7% des EI rapportés par les patients. Ces EI sont pour la plupart non mesurables (cauchemars, oppression, sensation de piqures, brûlures d'estomac ou à l'intérieur de la poitrine) et peuvent être pour certains considérés comme des symptômes liés à l'anxiété (cauchemars, palpitations et oppression), ce qui est cohérent avec ce que nous avons retrouvé dans la littérature (6,10). Nous ne pouvons pas réellement comparer la proportion d'EI relevant d'un EN avec les données de la littérature car nous n'avons pas trouvé d'étude sur une population identique à la notre. Dans les essais cliniques, le taux d'arrêt du traitement dû à un effet nocebo varie de 4 à 26% (45,46,47) et la fréquence d'EN peut aller jusqu'à 52% (48). Nous avons donc une fréquence plutôt faible, bien que la comparaison ne puisse pas être vraiment faite.

La comparaison des patients ayant ou non un effet nocebo permet de faire ressortir certains éléments intéressants :

- parmi les 6 patients ayant un EN, 3 sont des femmes donc nous n'avons pas de prédominance féminine comme décrit dans la littérature (7,8). Notre échantillon étant de faible taille, il n'existe pas de différence statistiquement significative avec le groupe non nocebo pourtant majoritairement masculin.
- le nombre de lignes de traitement n'est pas différent entre les 2 groupes, l'effet nocebo n'apparaît donc pas plus si l'on est plus exposé aux médicaments.
- le score calculé grâce à la première partie du questionnaire, le score de Bortner et le score de dépression semblent plus élevés dans le groupe nocebo mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Nous ne retrouvons donc pas les mêmes données que dans la littérature concernant le profil de personnalité (9), probablement car notre échantillon est trop petit.
- le score d'anxiété est en revanche statistiquement supérieur chez les patients présentant un EN, ce qui est concordant avec les données de la littérature (6).
- enfin le score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo est statistiquement supérieur dans le groupe nocebo, ce qui semble montrer que notre questionnaire est intéressant pour identifier des patients à risque d'effet nocebo.

Du fait du faible effectif de l'étude, peu d'items du questionnaire permettent de discriminer les patients ayant un EN de ceux n'en ayant pas. Si nous avions eu une population plus importante, il aurait été intéressant de déterminer le poids de chaque partie du questionnaire (score nocebo, score de Bortner et score HAD) par une analyse univariée puis multivariée.

Nous nous sommes tout de même posé la question de savoir si l'anxiété seule ne permettrait pas d'identifier les patients à risque d'EN, un état d'anxiété certain ayant une forte concordance avec les résultats retrouvés par les experts en pharmacovigilance. Cependant une forte concordance est également retrouvée entre le score total du profil de sensibilité à l'EN et l'avis des pharmacovigilants, ce qui permet de dire que le questionnaire peut être utile pour dépister les patients à risque d'EN.

Toutefois notre échantillon de patients ayant un EN est beaucoup trop faible pour le comparer aux données de la littérature et pour pouvoir conclure.

## **Analyse du questionnaire soignant**

Les soignants de notre étude délivrent dans tous les cas des informations aux patients lorsqu'ils leur prescrivent ou délivrent un nouveau médicament. En majorité, ils leur donnent des informations essentiellement sur l'indication et les EI graves. Vingt-et-un pour cent des soignants préfèrent donner beaucoup d'informations (indication, EI, IM) et certains expliquent parfois pourquoi ils ont choisi ce nouveau médicament plutôt qu'un autre.

Mais seuls 4 d'entre eux ont déclaré demander aux patients l'information qu'ils souhaitent recevoir. Pourtant, dans les techniques d'information proposées dans la littérature, l'information adaptée au patient est une des méthodes recommandée pour lutter contre l'effet nocebo (27). Le professionnel de santé devrait pouvoir s'adapter à chaque patient et identifier les patients particulièrement à risque d'EN (49).

Près de trois quarts des soignants connaissent l'effet nocebo et, parmi ceux qui le connaissent, 79% pensent qu'il peut avoir des conséquences cliniques.

Cependant, parmi ceux qui ne le connaissent pas on trouve 3 médecins et 2 internes en médecine. Il est donc nécessaire d'informer les professionnels de santé sur l'EN à la fois lors de la formation initiale mais également par le biais de la formation continue. En effet, il est important que ces professionnels aient conscience que la façon dont ils informent leurs patients peut contribuer à créer des attentes positives comme négatives (30).

## **Comparaison des besoins d'information**

Plus de la moitié des patients trouvent que les professionnels de santé ne leur parlent pas assez des effets indésirables des médicaments. Aucun patient de l'étude ne considère qu'on lui parle trop des EI.

Sur cette question, les soignants sont en accord avec les patients puisqu'ils ont répondu en majorité qu'ils pensaient que les patients considéraient qu'ils n'avaient pas assez d'informations sur les EI.

La plus grande partie des patients interrogés souhaiterait qu'on leur explique tous les effets indésirables possibles avec les médicaments qu'ils prennent. Moins d'un tiers d'entre eux souhaiterait connaître uniquement les EI les plus fréquents alors que près de la moitié des

soignants pensent que c'est ce que les patients souhaitent. Il existe également une petite proportion de patients qui ne souhaitent rien savoir du tout à propos des EI des médicaments qu'ils prennent, ce que les soignants ne savent pas. Toutefois, la répartition des réponses des patients et des soignants n'est pas statistiquement différente, ce qui ne montre pas d'incohérence entre les besoins exprimés par les patients et ceux ressentis par les soignants ( $p=0,18$ ).

Pour autant, cette question posée aux patients et aux soignants montre à quel point il est important de demander aux patients ce qu'ils souhaitent savoir car leurs besoins d'information sont très variables d'un patient à l'autre. La théorie de Wells (27) de proposer à chaque patient une information adaptée selon le type d'effets indésirables potentiels, la pathologie traitée et le patient lui-même est ce qu'il semble être le mieux à faire pour éviter l'apparition d'EN.

Les patients de notre étude n'ont pour la plupart pas peur de ressentir des effets indésirables lorsqu'ils prennent des médicaments. Ils n'ont donc pas d'attentes négatives vis-à-vis de leur traitement. Ils ressentent d'ailleurs rarement des EI avec les médicaments qu'ils prennent. De plus ils ne s'en souviennent pas toujours, ce qui n'induit pas de conditionnement et serait plutôt protecteur envers l'effet nocebo.

Cependant nous avons identifié quelques patients présentant un effet nocebo, ce qui permet de faire ressortir certains critères significatifs malgré la faible taille de l'échantillon. Ces résultats sont donc encourageants et, avec une population plus importante, d'autres critères tels que les différences en terme de sexe ou de score de Bortner deviendraient probablement statistiquement significatifs. Il est intéressant de noter que le score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo que nous avons créé donne des résultats significatifs malgré la population peu importante, ce qui laisse penser que ce questionnaire pourrait être utile dans l'identification des patients à risque d'effet nocebo.

Une étude à plus grande échelle pourrait permettre d'affiner les résultats et de réellement définir des facteurs de risque d'EN de façon significative. Il serait également intéressant d'avoir des données dans une population ambulatoire. En effet, les patients de notre étude ont pour certains des pathologies graves et ne vivent peut-être pas les effets indésirables de la même façon que des patients traités pour des pathologies moins sévères. Par exemple, les patients greffés rénaux relativisent d'autant plus les EI médicamenteux actuels qu'ils ont vécu des années contraignantes en dialyse avec parfois plus de médicaments à prendre. On

obtiendrait donc probablement des résultats différents chez patients traités en ville, tant au niveau du recueil des effets indésirables que de la relation avec les médicaments.

### **Limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude pilote dont le faible effectif limite l'interprétation. Elle a été réalisée au sein d'un seul service d'hospitalisation, ce qui reflète les pratiques d'une seule équipe soignante. Il serait intéressant de refaire le même type d'étude à plus grande échelle pour connaître les habitudes de plus nombreux soignants.

Plusieurs soignants ont souligné le fait qu'il était difficile de répondre au questionnaire de façon tranchée car ils auraient eu envie de répondre « cela dépend des patients ». Leurs réponses correspondent donc à leur comportement avec une partie des patients mais ne représentent pas de façon exhaustive leur pratique quotidienne.

Chez les patients, il existe un important biais de mémorisation. Ils devaient tenter de rapporter tous les effets indésirables qu'ils ont pu avoir avec tous les médicaments qu'ils ont pris et la consultation des dossiers médicaux a clairement montré que des EI même importants et ayant des conséquences encore présentes n'ont pas été cités par les patients.

Thèse soutenue par Sara PLANES

TITRE : L'effet nocebo : étude préliminaire descriptive chez des patients hospitalisés en néphrologie.

## **CONCLUSION**

L'effet nocebo (EN) correspond au versant négatif de l'effet placebo, soit l'apparition ou l'aggravation de symptômes induits par un traitement actif ou non, causés par les attentes négatives du patient vis-à-vis du traitement. Il peut donc entraîner des résultats délétères à cause des effets non-spécifiques négatifs induits par la perception qu'un traitement est administré.

Cet effet peut avoir des conséquences réelles en termes d'observance, d'efficacité de la prise en charge du patient et de confiance des patients en leurs professionnels de santé. L'EN peut être observé en pratique clinique quotidienne mais il n'existe pas de données concernant sa fréquence dans la population en dehors des essais cliniques. Nous avons donc voulu essayer d'évaluer la proportion de patients ayant une propension à l'effet nocebo et la fréquence d'EN parmi les effets indésirables (EI) vécus par les patients au quotidien, ainsi que leur rapport aux médicaments et les besoins d'information qu'ils expriment. Un questionnaire a été réalisé pour les patients afin de recueillir ces différentes données et des informations concernant la personnalité, et l'état d'anxiété et de dépression. Grâce à ce questionnaire nous avons déterminé un score permettant de définir le profil de sensibilité à l'EN. Une équipe de pharmacovigilants s'est prononcée sur la présence ou non d'EN parmi les EI recueillis. En parallèle, un questionnaire a été proposé au personnel médical et pharmaceutique du service pour évaluer leur connaissance de l'EN et la cohérence entre les informations qu'ils donnent aux patients et celles que les patients souhaitent recevoir.

Nous avons donc réalisé une étude dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble entre mai et août 2014, où 35 patients et 19 soignants ont été inclus.

En moyenne, les patients ont vécu 2 EI. L'équipe de pharmacovigilance a retrouvé 6 patients pour lesquels ces EI peuvent être considérés comme un effet nocebo, soit 17,1% des patients. Cela représente 9 des 71 EI, ce qui nous donne une fréquence d'EN de 12,7%. Le questionnaire réalisé auprès des patients a permis de montrer que ceux-ci n'ont généralement pas peur de ressentir des EI lorsqu'ils prennent un nouveau médicament, ce qui est à mettre en

relation avec le fait qu'ils ont en majorité rarement ressenti d'EI. Le principal élément significatif retrouvé par l'analyse des questionnaires est que les patients présentant un EN sont plus anxieux que ceux n'en présentant pas. Un état anxieux certain est même fortement concordant avec la présence d'un EN. Le score définissant le profil de sensibilité à l'EN est significativement plus élevé chez dans le groupe de patients nocebo, ce qui indique que notre questionnaire pourrait être intéressant dans l'identification de patients à risque d'EN. Notre test a une bonne spécificité (86,2%) et une bonne sensibilité (83,3%).

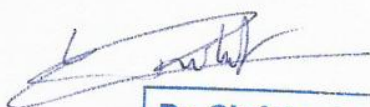
Le questionnaire réalisé auprès des soignants révèle que près de 75% d'entre eux connaissent l'EN. Lorsqu'ils prescrivent ou délivrent un nouveau médicament, ils donnent principalement les informations essentielles (indication et EI graves) mais seuls 21% d'entre eux demandent aux patients les informations qu'ils souhaitent recevoir.

La plus grande partie des patients considère que les professionnels de santé ne leur donnent pas assez d'informations sur les EI des médicaments, car ils aimeraient connaître tous les EI possibles avec les médicaments qu'ils prennent. Les soignants ont quant à eux en majorité le sentiment que les patients aimeraient ne savoir que les EI les plus fréquents, ce qui pourrait entraîner la délivrance d'informations inadaptées aux besoins du patient. Cependant il n'existe pas de différence statistiquement significative dans les réponses des patients et des soignants, ce qui démontre une cohérence entre les besoins exprimés par les patients et ceux ressentis par les soignants.

L'effet nocebo est donc peu fréquent dans notre population de patients hospitalisés mais existe bel et bien et peut avoir des conséquences principalement sur l'observance. Une des pistes de travail pour éviter son apparition est l'identification des patients à risque et notre questionnaire, après avoir été validé dans une plus grande population, pourrait être un outil utilisable dans ce sens.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 26/03/2014

LE DOYEN  
Professeur C. RIBUOT



**Pr. Christophe RIBUOT**  
Directeur UFR Pharmacie  
Université Joseph Fourier

LE PRESIDENT DE THESE





## BIBLIOGRAPHIE

1. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jul;6(7):545-52.
2. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Ärztebl Int.* 2012;109(26):459.
3. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World.* 1961 Sep;95:203-5.
4. Hahn RA. The nocebo phenomenon: Scope and foundations. *The placebo effect: An interdisciplinary exploration.* Cambridge, MA, US: Harvard University Press; 1997. p. 56-76.
5. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron.* 2008 Jul;59(2):195-206.
6. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002 Feb 6;287(5):622-7.
7. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, et al. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res.* 2009 Apr;66(4):323-8.
8. Casper RC, Tollefson GD, Nilsson ME. No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2001 Jan;49(2):158-60.
9. Drici M-D, Raybaud F, Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(2):204-6.
10. Liccardi G, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):104-7.
11. Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: a clinicians guide. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013 Jul 1;47(7):617-23.
12. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res.* 2005 Feb;58(2):121-7.
13. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med.* 1997 Oct;26(5 Pt 1):607-11.
14. Williams JB, Sade RM, D'Amico TA. Framing for success: nocebo effects in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):9-11.

15. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J*. 2013 Sep;89(1055):540-6.
16. Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns*. 2011 Sep;84(3):413-9.
17. Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, Kosbab K. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *J Behav Med*. 2006 Apr;29(2):171-8.
18. Benedetti F. Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012 Jun;5(3):97-103.
19. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012 Jun;520(2):140-8.
20. Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 May;29(3):275-7.
21. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystinin antagonist proglumide. *Pain*. 1997;71(2):135-40.
22. Lovick TA. Pro-nociceptive action of cholecystinin in the periaqueductal grey: A role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Jan;32(4):852-62.
23. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006 Nov 15;26(46):12014-22.
24. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):220.
25. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun;147(2):260-71.
26. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012;307(6):567-8.
27. Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth*. 2012 Mar;12(3):22-9.
28. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med*. 2011 Sep;73(7):598-603.
29. Sanderson C, Hardy J, Spruyt O, Currow DC. Placebo and nocebo effects in randomized controlled trials: the implications for research and practice. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Nov;46(5):722-30.

30. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2011 Jun 27;366(1572):1922-30.
31. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia Int J Headache.* 2011 Apr;31(5):550-61.
32. Bortner RW. A short rating scale as a potential measure of pattern A behavior. *J Chronic Dis.* 1969 Jul;22(2):87-91.
33. Stellman JM, Dufresne C. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. International Labour Organization; 2000. 1160 p.
34. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
35. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Validation de la version française du HADS dans une population de patients cancéreux hospitalisés. *Rev Psychol Appliquée.* 1989;39(4):295-307.
36. Untas A, Aguirrezabal M, Chauveau P, Leguen E, Combe C, Rasclé N. Anxiété et dépression en hémodialyse : validation de l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Néphrologie Thérapeutique.* 2009 Jun;5(3):193-200.
37. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23:56-62.
38. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1979 Apr;134:382-9.
39. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
40. Bergeri I, Michel R, Boutin JP. Pour tout savoir ou presque sur le coefficient kappa. *Médecine Trop.* 2002;62(6):634-6.
41. Perneger T, Perrier A. Analyse d'un test diagnostique : courbe ROC, ou « receiver operating characteristic ». *Rev Mal Respir.* 2004 Apr;21(2):398-401.
42. Law MR, Mintzes B. The sources and popularity of online drug information: an analysis of top search engine results and web page views. *Ann Pharmacother.* 2011;45(3):350-6.
43. Patris-Vandesteene S, Macrez A, Quenon J-L, Soury F, Rufat P, Farinotti R, et al. Information des patients : évaluation de leurs connaissances après prescription de médicaments dans un CHU parisien. *J Pharm Clin.* 2002 Jul 26;21(2):115-21.
44. Allenet B, Guignon AM, Maire P, Calop J. Intégration des représentations de la personne âgée face à ses médicaments pour améliorer son observance. *J Pharm Clin.* 2005;24(3):175-9.

45. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*. 2009 Dec;146(3):261-9.
46. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med*. 2006 Jan;166(2):155-60.
47. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord*. 2009 Nov;118(1-3):1-8.
48. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):436-47.
49. Rogers MP. Headaches and the nocebo effect. *Headache*. 2003 Dec;43(10):1113-5.

## ANNEXES

Annexe 1. Article de revue soumis au British Journal of Clinical Pharmacology

### The nocebo effect of drugs

#### Summary

**Aims:** While the placebo effect has been studied for a long time, much less is known about his negative counterpart, named the nocebo effect. However, it may be of particular importance because of its impact on treatment outcomes and on public health.

**Methods:** We conducted a review on the nocebo effect using Pubmed and other databases up to July 2014.

**Results:** The nocebo effect refers by definition to the induction or the worsening of symptoms induced by sham or active therapies. Examples are numerous and concern both clinical trials and daily practice. The underlying mechanisms are, on one hand, psychological (conditioning and negative expectations) and, on the other hand, neurobiological (role of cholecystokinin, endogenous opioids and dopamine).

Nocebo effects can modulate the outcome of a given therapy in a negative way, as do placebo effects in a positive way. The verbal and non-verbal communications of physicians contain numerous unintentional negative suggestions that may trigger a nocebo response. It raises the important issue of how physicians can at the same time obtain informed consent and minimise nocebo-related risks.

**Conclusions:** Every physician has to deal with this apparent contradiction between *primum non nocere* and to deliver truthful information about risks. Meticulous identification of patients at risk, information techniques such as positive framing, contextualised informed consent, and even non-information, are valuable.

#### Introduction/Background

Any pharmacological or non-pharmacological treatment has two components, one related to the specific effects of the treatment itself and the other, non-specific, related to the perception that the therapy is being administered (1). The non-specific effects of a treatment are called placebo effects when they are beneficial and nocebo effects when they are harmful (2).

As a positive psychosocial context may induce a placebo effect, a negative context, including information about adverse effects, may lead to opposite expectations and outcomes, called the nocebo effect (3).

Compared to the placebo effect, much less is known about the nocebo effect, since clinical trials investigating the nocebo effect are generally considered unethical because they trigger negative outcomes and do not provide any benefit to the patient (4).

It is of course unethical to apply a nocebo procedure to patients. But some recent studies on healthy volunteers and some others on animals have shed new light on this phenomenon (5).

This review aims to describe the current knowledge on the nocebo effect, the mechanisms involved, the implications in clinical practice, and the perspectives related to the ethical issues it raises.

## Methods

We conducted a review of articles relevant to the nature, mechanisms, medical management and ethical issues of nocebo effect.

The Pubmed, Pascal, Embase, Web of science and International Pharmaceutical Abstract databases were searched for English and French-language articles published from 2003 to July 2014, using the following terms: ‘nocebo’, ‘nocebo effect’ and ‘nocebo effects’.

The search was extended by a manual search of the references cited in pertinent recent articles and reviews. Articles were screened for relevance based on the title, abstracts and key-words. Eighty-five articles were selected and reviewed.

## Results

### 1. Definition

Already in the V–IV century B.C. Hippocrates said that patients should not be harmed. This was later synthesised in the famous Latin phrase *Primum non nocere* (‘First do no harm’) (6). The term ‘nocebo’ derives from the verb *nocere* (‘I shall harm’). Further, this effect was empirically used in witchcraft and voodoo activities (7).

This term was recently introduced in medicine by Walter P. Kennedy in 1961 to designate noxious effects produced by a placebo (8). These included effects resulting from the true nocebo effect, from the natural evolution of the disease, or due to mere coincidence.

Later, the nocebo effect was considered as the non-specific negative symptoms occurring in clinical trials with both placebo and the active drug. Non-specific adverse effects are generally non-serious symptoms that are idiosyncratic, not clearly attributable to the pharmacological action of the drug involved, and not dose-dependent. These types of symptoms include difficulty in concentrating, drowsiness, nausea, dizziness, fatigue, headache and insomnia (9).

Now, the nocebo effect refers to the symptoms related to the patient’s negative expectations not only in a clinical trial setting but also in a routine care setting (10). It can be new and worsening symptoms that are caused by negative verbal and non-verbal communications on the part of the treating person, without any (sham) treatment (2).

Hahn (11) has distinguished two forms:

- a specific form: subjects expect a particular negative outcome and it occurs.
- a generic form: subjects have vague negative expectations and bad things happen. Negative outcomes might be different from those expected.

Consequently, the nocebo effect can lead to distrust in healthcare professionals or lack of confidence in a treatment (12).

### 2. Examples

Table 1 presents some examples of nocebo effects described in the literature in various fields. The largest number of available studies concerns the fields of pain and drug side effects.

<b>Area of study</b>	<b>Method/Effect</b>	<b>Conclusion</b>	<b>Reference</b>
<b>Pain : migraine and tension-type headache</b>	Meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. Frequency of nocebo in migraine treatment, migraine prevention and tension-type headache prevention was respectively 18.5%, 42.8% and 23.9% and drop-out frequency was 0.3%, 4.8% and 5.4%.	Nocebo is prevalent in clinical trials for primary headaches, particularly in preventive treatment studies. Dropouts due to nocebo effect may confound the interpretation of many clinical trials.	(13)
<b>Pain : neuropathic pain</b>	Meta-analysis of the frequency of nocebo responses in clinical trials of pharmacological treatments for neuropathic pain. Nocebo responses were 52.0% and nocebo severity (drop out due to drug-related adverse events) was 6.0%.	A strong nocebo effect may be adversely affecting adherence and efficacy of current treatments for neuropathic pain in clinical practice.	(14)
<b>Pain</b>	Analysis of the database ClinicalTrials.gov about interventional trials in various kind of pain. Withdrawals due to adverse effect in the placebo arm were 8.0% in fibromyalgia trials, 5.0% in neuropathic pain trials and 0.5% in migraine trials.	Migraine studies had the lowest withdrawal rate. Perhaps subjects who are experiencing pain relief are more tolerant of the adverse events. On the contrary fibromyalgia subjects show a low placebo response and a high frequency of nocebo effect.	(15)
<b>Pain: Fibromyalgia/ DPN</b>	Systematic review of the adverse events in drug trials in fibromyalgia and diabetic peripheral neuropathy (DPN). Drop-out rate due to adverse events in placebo groups was 9.6 in fibromyalgia trials and 5.8% in diabetic peripheral neuropathy trials.	Nocebo effects substantially accounted for adverse events in drug trials of fibromyalgia and diabetic peripheral neuropathy. Strategies to minimize nocebo effects in clinical trials should be developed.	(16)
<b>Pain</b>	Randomised study about pain in women at term gestation requesting labor epidural analgesia. Women informed to expect pain comparable to a bee sting during the injection (nocebo group) scored pain higher than those receiving the procedure along with gentle positive words.	The positive framing for the description of the procedure induced significantly lower pain compared with neutral information deprived of positive words and encouragement.	(17)
<b>Pain</b>	Analysis of the effects of positive and negative expectations on rectal pain perception, rectal pain thresholds, state anxiety and cortisol responses. Whereas perceived pain intensity was significantly decreased in the placebo group, the nocebo group revealed significantly increased pain intensity ratings, along with significantly greater anticipatory anxiety on the test day.	The experience of abdominal pain can be experimentally increased or decreased by inducing positive or negative expectations. Nocebo effects involve a psychological stress response, characterized by increased anticipatory anxiety.	(18)
<b>Drug : Vaccines</b>	Analysis of Sanofi Pasteur pharmacovigilance database on nonlive-vaccines.	Patients and healthcare professionals tend to preferentially report the symptoms of the disease or	(19)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signal of trismus and pain jaw with tetanus vaccine</li> <li>- Signal of breast and genital adverse effects with HVP vaccine</li> <li>- Signal of hepatobiliary disorders and hepatitis B vaccine</li> </ul>	symptoms of the organs affected by the disease. This bias could generate false safety signals.	
<b>Drug : allergology</b>	<p>Oral challenge with alternative drugs with different chemical structure (to exclude any cross-reaction) in patients who probably presented initially a non allergic reaction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27% presented a new reaction (subjective symptoms)</li> <li>- 1/3 of them presented identical symptoms</li> </ul>	<p>Oral provocation test can be biased by the nocebo effect.</p> <p>Frequency comparable to the frequency of the placebo effect.</p>	(20)
<b>Drug: generic substitution</b>	<p>Review about patients' adherence to generic substitution and the extent of the nocebo effect.</p> <p>36.7% of all patients consider that inexpensive products are inferior to or different from the brand-name drugs. 13.2% of patients who already had experience with a generic substitute reported adverse effects that had not been observed with the brand drug.</p>	Generic drugs may be associated with more side effects because of negative expectations. The general public and medical practitioners alike often hold negative views of generic medicines.	(21,22)
<b>Drug: information</b>	<p>120 patients were randomised to receive finasteride.</p> <p>Blinded administration of finasteride was associated with a significantly higher proportion of sexual dysfunction in patients informed on sexual side effects (43.6%) as compared to those in which the same information was omitted (15.3%)</p>	The physician relationship with his/her patients is fundamental for an excellent result in terms of a low incidence of sexual side effects.	(23)
<b>Other: lactose intolerance</b>	<p>Realisation of a sham breath-test to patients reporting symptoms of lactose intolerance in spite of a negative H2 breath-test.</p> <p>With a sham breath-test, 44% of patients report abdominal symptoms.</p>	Symptoms reported by patients during a negative breath-test cannot be attributed to a false-negative test. Nocebo effect is likely implicated.	(24)
<b>Other: acupuncture</b>	<p>Randomised controlled trial comparing sham acupuncture and placebo pills in arm pain.</p> <p>25% patients reported 1 or more adverse events with sham acupuncture that mirrored the disclosure information specific to needling technique.</p>	Adverse events and nocebo effects are linked to the information provided to patients.	(25)
<b>Other: cardiovascular disease</b>	<p>The Framingham Heart Study regarded 45–64 year-old female participants.</p> <p>Women subjectively believing to be likely to have heart attacks actually had a 3.7 times higher probability of dying because of coronary disease than women not considering themselves prone to cardiovascular pathology.</p>	Negative expectations can really have an impact on morbidity.	(26)



<b>Other: post-traumatic stress disorder</b>	Meta-analysis of studies concerning critical incident stress debriefing. In the acute period following an intense trauma, physiological arousal may make trauma victims particularly susceptible to suggestion.	Learning what symptoms to expect may lead to an increase in self-directed focus of attention that may cause more of those symptoms to appear.	(27)
<b>Other: Pharmacogenetic testing</b>	Study about pharmacogenetic (PGx) testing and the potential impact of pharmacogenetic test results on drug response. PGx information could adversely affect drug response through negative expectations that a drug will be less than optimally effective or cause an adverse response.	Physicians should be sensitive to the potential impact of PGx results, regardless of whether they are considered as positive or negative on their patients' drug response and give special consideration to how best to deliver these test results to minimize adverse responses	(28)
<b>Other: Parkinson's disease</b>	The velocity of movements was analyzed in Parkinson patients who had been implanted with electrodes in the subthalamic nuclei for deep brain stimulation. They expected either a good motor performance or a bad motor performance. The hand movement was faster when the patients expected a good motor performance than when they expected bad performance.	Motor performance can be modulated in two opposite directions by placebos and nocebos, and this modulation occurs on the basis of positive and negative expectations about motor performance.	(29)
<b>Other: 'vibroacoustic disease'</b>	Studies about 'vibroacoustic disease' and 'idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF)' These studies cannot find any robust evidence to support the existence of electromagnetic hypersensitivity as a biological entity or any link between wind turbines and vibroacoustic disease.	Nocebo seems to explain in part 'vibroacoustic disease' and 'IEI-EMF'	(30,31,32, 33)
<b>Other: water</b>	Article about the barriers to public acceptance of waste water reuse with its ultimate culmination in direct reuse for drinking. Contamination of drinking water can lead to consumer distrust in municipal water supplies and catalyse public rejection of water recycling programmes.	The nocebo effect could play a key role in the development of adverse health consequences from exposure even to trace levels of contaminants simply by the power of suggestion.	(34)

Table 1. Examples of nocebo effect described in the literature.

Negative treatment expectations may reduce also drug effectiveness. In a recent study of the opioid analgesic remifentanyl, expectations of a positive treatment outcome doubled the analgesic effect of the drug, while expectations of a negative outcome eliminated the analgesic effect (35).

An interesting hypothesis is made by Meynen (36): in psychiatry, involuntary treatments are often used. But patient expectations in settings of involuntary medication tend to be less positive than in voluntary settings. As a consequence, placebo effects are likely to be diminished in coercive treatment, while nocebo effects are probably increased. This may result in an overall decreased effectiveness of medication in coercive settings.

### 3. Mechanisms

Nocebo effects is a result of the complex interactions between the patient, his surrounding general psychosocial context, the healthcare provider and the way the information is delivered and received (37).

#### 3.1 Patient-related factors

##### 3.1.1 Sex

Nocebo seems to be stronger in women than in men: women demonstrated more nocebo nausea after a conditioning procedure than after verbal suggestion alone, whereas men showed stronger responses to the verbal suggestion than to the conditioning procedure, but to a lesser degree (38).

Casper (39) had the same result in patients with major depressive disorder, where more women than men reported symptoms with placebo.

##### 3.1.2 Psychiatric illness

Individuals with pathologies such as anxiety and depression, and those with a tendency toward somatisation have been found to be more likely to develop the nocebo response (9).

Not so surprisingly, the definition of anxiety, as found in various dictionaries, carries some features of the nocebo effect such as anticipation and neurovegetative signs.

Clinicians have noted that the side effects reported by highly anxious patients are often the somatic concomitants of anxiety itself (tachycardia, dyspnea, or sweating). A tendency towards somatisation, symptom amplification, and a heightened awareness of bodily sensation has also been associated with non-specific side effects (40). For example, anxious individuals are more likely to have pseudo-resistant hypertension due to white-coat effect (41).

##### 3.1.3 Personality

Aggressive /competitive / hostile personalities

According to Drici's study (42), more subjects with behaviour pattern A described subjective side effects of the placebo than type B. Based on the Bortner Rating scale, type A subjects are aggressive, competitive, have a sustained drive for achievement and a sense of urgency and are hostile. They lead more stressful working lives than type B people, and it has been suggested that type A people are more likely to report side effects than type B subjects. This could explain the prevalence of type A among the subjects describing side effects under placebo.

### Pessimistic personalities

Pessimism may predispose to negative expectations and to the nocebo phenomenon (11, 43,44). On the contrary optimists are more likely to be persuaded by positively framed arguments and less likely to be persuaded by negatively framed arguments. But Geers (44) showed that it can be more complex: negative outcome is only increased in pessimistic patients when they are informed that they could take a medication with a bad safety profile; if they are informed that they will receive the unsafe active medication or a placebo, they present the same rate of negative outcome as optimistic patients.

## 3.2 Environment

Studies in social psychology have consistently revealed that the effects of basic personality are influenced by situational or contextual factors (44). This explains why a nocebo effect in patients with a normal psychological pattern can be observed in particular situations.

Hahn (45) presents nocebo as a social illness: local cultures present traditional ideas of what sickness is and of what to expect. Because expectations are largely learned from the cultural environment, nocebo effects are likely to vary from place to place.

In addition, the environment can be a powerful stressor and lead persons who find their social positions intolerable or otherwise unavoidable to experiment nocebo effects (45).

The nature of the physician-patient relationship may also be a factor, and the way in which a medication is presented can have a significant effect on safety (46).

## 3.3 Information

Nocebo effects are also influenced by the patient's perception of the medication and the context in which it is given (47).

Information can be presented to patients in various ways during the informed consent process, each of which has different effects on their attitudes, judgments, and decision-making (48). Medical professionals can transmit their expectations to patients directly by expressing their views of a medication to a patient and providing information about possible side effects (22).

The verbal and non-verbal communications of physicians and nursing staff contain numerous unintentional negative suggestions that may trigger a nocebo response: body posture, tone of voice, shrug of shoulders, frown or furrowed brow (2). These signs can be perceived unconsciously. But it must keep in mind that anxious or pessimistic patients can also actively find negative information by themselves (pairs, internet, and leaflets of drugs). So that healthcare professionals are not always the culprit.

## 3.4 Psychological mechanisms

### 3.4.1 Conditioning

The same mechanism as described by Pavlov can be applied and the placebo/nocebo effects can be considered as an example of classical conditioning. It can be triggered by external factors such as colour, taste, shape, perceived strength (based on milligram dosage) and even the name of a pill. For example, red, orange and yellow tablets are associated with stimulant effects, and blue and green suggest sedative effects. Thus, volunteers taking blue placebos report more drowsiness than those taking pink placebos (49).

The therapeutic environment can also act as a conditioned stimulus, eliciting a therapeutic response in the absence of an active principle, just because it has been paired with it in the past (10). For example, nausea can be triggered by the sight or the smell of the hospital or in a

room painted in the same colour as the room where the chemotherapy was administered (50). In the later example, the nocebo effect would be a consequence of an unconscious conditioning to a previous negative therapeutic experiences (51).

Patients may manifest side effects to a prescribed medication not because of its specific pharmacological actions, but rather because they have experienced side effects to other drugs in the past (40).

Another well-known example is the white coat hypertension phenomenon, and the effect is even higher with doctors than with nurses (52). A study (53) suggests that there is a causal relation between the number of conditioning trials and the resistance to extinction of the ensuing placebo and nocebo responses. The persistence of placebo and nocebo responses was firmly connected to the number of exposures to effective treatments (one versus four sessions of conditioning). In fact, a long-lasting positive or negative conditioning paradigm resulted in the formation of sustained nocebo and placebo responses.

### 3.4.2 Negative expectations and suggestibility

Humans have a tendency to perceive what they expect to perceive (54,55,56). The placebo effect is the result of positive expectations, whereas the nocebo effect is the result of negative ones (50).

These expectations depend on the patient himself, the most important personality trait influencing on expectancy being optimism or pessimism, defined as a generalized and relatively stable expectancy for positive or negative future outcomes (57) and the most important illness being anxio-depressive disorders.

These expectations also depend on the complex psychosocial context surrounding the patient such as verbal and written instructions, environmental clues, and the interaction with care-providers.

Because of their historical reputation, some medications may be more likely to have adverse effects ascribed to them. For example, penicillin allergy is widely recognised by the public and up to 10% of hospitalised patients report being affected by it whereas, on careful investigation, 97% of adults labelled as ‘penicillin allergic’ were found to tolerate oral penicillin (40).

Expectation of drug side effects can focus attention on these symptoms, resulting in greater detection and reporting of expected side effects. Greater self-focus on internal sensations is associated with increased levels of symptom reporting (22).

A recent study (58) has assumed that observing others might be one way in which pain-related beliefs and attitudes are acquired. Participants in an observational learning condition watched a video in which a model displayed more pain when an ointment was applied. And as hypothesised, they rated the pain stimuli with ointment as more painful than those without. Seeing another person become ill after taking a medication or receiving an injection, or hearing about their symptoms or side effects personally or through news or social media coverage can increase a person’s expectation that he too will become unwell, resulting in the spread of nocebo-type symptoms to a wider group of people (22).

A suggestion phenomenon has been identified through various episodes of mass psychogenic illness also called ‘mass hysteria’ or , ‘assembly line hysteria’ (45). Those sociogenic outbreaks are commonly associated with a source believed to be related to the symptoms, e.g. a strange odor or gas, new solvent, or an insect bite (59). For example, the June Bug outbreak in 1962 in Montana as described by Hahn (45) clearly show that even if symptoms initially occurred in workers with social stress risks factors, secondary spreading occurred by

contiguity in workers without such risk factors. Communicating powerfully shape attention and perception, suggesting particular experience to be expected.

The belief that a treatment will cause pain can lead to an increase in pain, the so-called nocebo hyperalgesia (60). Indeed, the expectation that pain is about to occur or that pain will increase induces negative emotions like nervousness and fear, which in turn increase pain (61). For example, informing patients about interruption of treatment, such as an infusion of morphine for post-operative pain, is associated with a significant increase in pain compared with when treatment is stopped without informing the patient. In Colloca's study (62), patients in one group were aware that the infusion would eventually cease, but not the exact time. In the other group, the cessation of therapy was made obvious through negative instructions from the clinician. The negative verbal instructions and manner in which the therapy was stopped altered clinical outcomes, not just in terms of pain but also motor performance and anxiety.

In addition, the specific information told to patients directly shapes the specific side effects experienced. Information can be self-fulfilling. A trial comparing 2 placebo groups, placebo acupuncture vs. a placebo pill, revealed that the types of side effects patients experienced were completely different in the two study groups and entirely mirrored the information provided to participants (25). Patients who received placebo acupuncture and were told they had a 50-50 chance of receiving genuine or placebo acupuncture experienced side effects typical of acupuncture (pain during treatment, increased pain after "removing" the needle, and local redness or swelling), while those who were administered placebo pills and were told they could be receiving either placebo pill or amitriptyline complained of the usual side effects of this medication (drowsiness, dry mouth, restlessness, dizziness, and headache).

#### 3.4.3. Misattribution of negative symptoms

Misattribution of symptoms as being the result of medications is most likely to occur when patients expect to experience a side effect, have been conditioned to experience a side effect by previous adverse events, or in those with specific psychological predispositions, particularly anxiety, depression, or somatisation. Misattribution must be particularly relevant in patients with advanced cancer, pain, and many comorbidities who are being treated with multiple medications that have potentially significant toxicities (63).

Somatic symptoms caused by pre-existing medical illnesses or by anxiety and depression, that are simply endemic to daily life, can be misattributed to a newly instituted medication (40). This phenomenon is strongly linked to the patient's negative expectations.

### 3.5 Neurobiological mechanisms

Much less research has been done on nocebo than on placebo effects. But several endogenous substances have been identified, especially using the model of nocebo hyperalgesia (50).

#### 3.5.1 Cholecystokinin (CCK)

CCK<sub>2</sub> receptor agonists are known to have anxiogenic properties. In humans, especially those with a predisposition to panic, intravenous injection of CCK receptor agonists produces panic-like anxiety, which can be prevented by prior administration of CCK<sub>2</sub> receptor antagonists (64).

The mixed CCK type-A/B receptor antagonist proglumide has a placebo-potentiating role. In Benedetti's study (65) patients were subjected to a nocebo procedure and then received either open or hidden infusion of proglumide, and some received an infusion of naloxone. The nocebo hyperalgesic response was blocked by relatively large doses (0.5 and 5 mg) of proglumide compared to the low dose (0.05 mg) which is ineffective. When the injections of

proglumide were hidden, it had no effect on pain perception, indicating that proglumide itself had no analgesic effect.

The anticipatory anxiety about imminent pain, suggested by verbal suggestions, triggers the activation of CCK which facilitates pain transmission and leads to hyperalgesia.

The periaqueductal grey matter (PAG) is a critical site for the anxiogenic actions of CCK as well as for its pro-nociceptive effects, suggesting that CCK-driven activation of pro-algesic pathways from the PAG could be central to anxiety-related pain. Under certain stressful circumstances hyperalgesia is evoked by the pro-nociceptive actions of CCK in the PAG, perhaps facilitated by CCK-driven activation of descending pathways to the PAG from prefrontal regions (64).

### 3.5.2 Corticoids

Another study (66) showed that verbally induced placebo hyperalgesia was associated to hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, as assessed by means of adrenocorticotrophic hormone and cortisol plasma concentrations.

### 3.5.3 Opioids

Endogenous opioids secretion in the brain is the main event in placebo pain modulation. Placebo analgesia is abolished when patients are given the opioid antagonist naloxone (67). But, as shown by Benedetti, the blocking of the placebo response is not mediated by endogenous opiates since the infusion of naloxone did not prevent the effects of proglumide (65).

The opioidergic and the CCKergic systems may be activated by opposite expectations of either analgesia or hyperalgesia, respectively. Verbal suggestions of a positive outcome (pain decrease) activate endogenous  $\mu$ -opioid neurotransmission, while suggestions of a negative outcome (pain increase) activate CCK-A and/or CCK-B receptors (5).

### 3.5.4 Dopamine

Placebo and placebo effects are associated with opposite responses of dopaminergic system and endogenous opioid neurotransmission in various brain areas. Scott (68) shows that high placebo responses are associated with greater dopaminergic and opioid activity in the nucleus accumbens (significant decrease of the  $\mu$ -receptors' binding potential), whereas placebo responses are associated with a deactivation of dopamine.

### Importance of anxiety

Both placebo hyperalgesia and HPA hyperactivity were antagonised by the benzodiazepine diazepam, suggesting that anxiety played a major role in these effects (66). This data indicates a close relationship between anxiety and placebo hyperalgesia, in which the CCKergic systems play a key role in anxiety-induced hyperalgesia.

Proglumide does not act on the placebo-induced anxiety but rather on anxiety-induced hyperalgesia. It suggests two independent biochemical pathways activated by placebo suggestions and anxiety. CCK appears to play a pivotal role in the psychological modulation of pain, antagonizing placebo-induced opioid release on the one hand and mediating placebo-induced facilitation of pain on the other hand (4). These elements are summarised in figure 1.

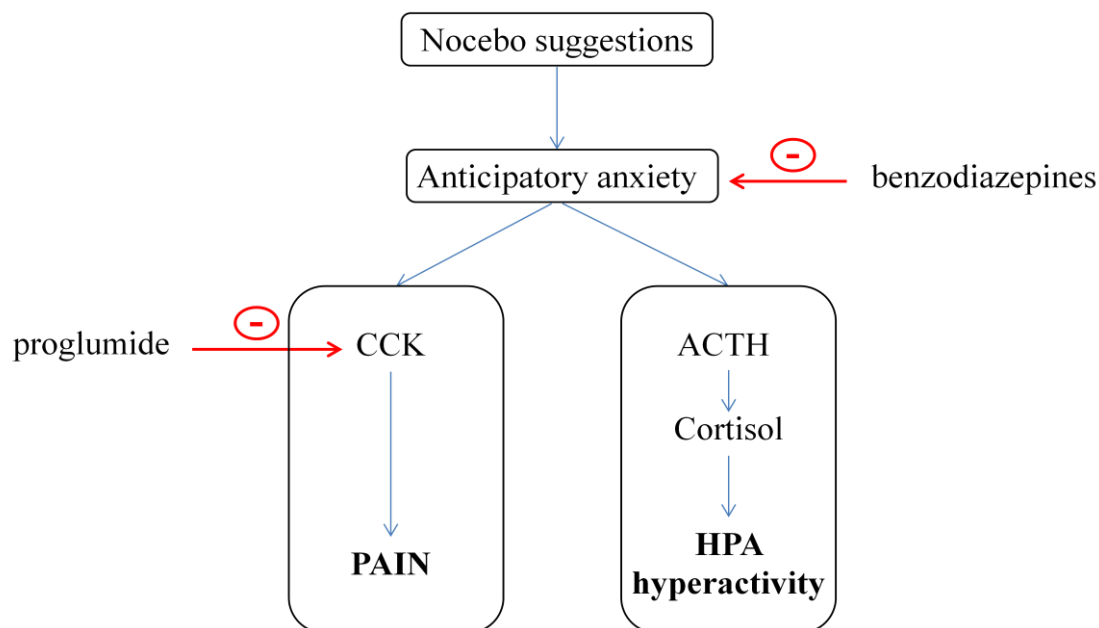


Figure 1. Relationships between nocebo, anxiety and pain.

In neuro-imaging studies, it appears that the circuitry underlying nocebo hyperalgesia largely involves, with the opposite modulation, the same areas as those engaged by placebo analgesia. Studies of functional magnetic resonance imaging (fMRI) have been used to investigate the area involved in nocebo hyperalgesia. For example, in Kong's study (69), the nocebo response to an expectation of hyperalgesia shows signal increases in brain regions including bilateral dorsal anterior cingulate cortex (ACC), insula, superior temporal gyrus; left frontal and parietal operculum, medial frontal gyrus, orbital prefrontal cortex, superior parietal lobule, and hippocampus; right claustrum/putamen, lateral prefrontal gyrus, and middle temporal gyrus. Nocebo hyperalgesia is predominantly produced through the affective-cognitive pain pathway.

#### 4. Management of the nocebo effect

Nocebo effects can modulate the outcome of a given therapy in a negative way, as do placebo effects in a positive way. The way in which adverse events are presented affects not only risk perception but, more importantly, clinical outcomes.

How much information should doctors provide to their patients about medication side effects? This question raises an ethical issue: on the one hand they have to inform the patient about the possible adverse events, and on the other hand they have to minimise the risks of a medical intervention for the patient, including those entailed by the briefing (2).

How, then, can physicians simultaneously obtain informed consent and minimise nocebo-related risks (9)?

##### 4.1 Identification of patients at risk

Some patients may be more susceptible than others to the nocebo response. Individuals who have experienced prior adverse reactions are also more likely to experience future ones, due to the effects of prior conditioning (20). Patients experiencing non-specific symptoms at baseline are more likely to report them as side effects of a new medication. Further, individuals with psychological symptoms (such as anxiety and depression), and those with a tendency toward

somatisation have been found to be more likely to develop the nocebo response (9). Depression is associated with negative and pessimistic perception of self or events and in the context of receiving a new drug, the expectation is that the medication is not likely to do anything positive and it will make things worse. An anxious person is hypervigilant for harmful dangerous situations and may anticipate harm from a pill, as will a person who tends to somatise (46).

In order to provide clinically meaningful information to medical professionals, clinical assessment tools which enable the standardised assessment of patient's expectations may be used (22); there are a number of such tools like the Revised Illness Perceptions Questionnaire (70), the Beliefs about Medicines Questionnaire (71), the Perceived Sensitivity to Medicines Scale (72).

Physicians can ask patients whether they consider themselves 'especially sensitive' to drugs (40,46). It is also possible to use a two-step strategy: therapy is initiated at doses that may be subtherapeutic, with the objective of allowing the patient to get used to the idea of taking a medication. In the second phase, the dose is gradually increased into the therapeutic range (46).

#### 4.2 Information techniques

Truthful information relating to adverse effects of treatments can be presented in various ways, and here are some options:

##### 4.2.1 Positive framing

The probability of experiencing adverse effects can be communicated qualitatively or statistically. And this information can be conveyed 'negatively' (by focusing on the minority of patients who experience a particular side effect: '5% of patients report...') or 'positively' (by focusing on the majority of patients who do not experience the side effect: 'the great majority of patients tolerate this treatment very well'). Clinicians could incorporate in their communication positive framing and percentage formats as opposed to negative framing and frequency format, thus possibly reducing nocebo effects by minimizing attention on the negative aspects of medication (73). Presenting a percentage score is less worrying for the patient than telling 'x people in 1000 had an adverse effect' because he will focus on the x patients, forgetting that the denominator is 1000 (48).

A study on briefing in the context of influenza vaccination showed that fewer adverse events were reported after vaccination by the group that was told what proportion of persons tolerated the procedure well than by those informed what proportion experienced adverse events (74).

##### 4.2.2 Tailored information

Wells et al (9) propose to use what they call 'contextualised informed consent' instead of the full detailed disclosure of all medication side effects. It consists in tailoring the information about medication side effects to provide the most transparency with the least potential harm, focusing on three main elements:

- the potential side effects involved: the type of side effect should help a physician determine how much information to reveal. A physician may consider not labelling the subjective non-specific effects when dispensing a new medication, but rather explain to the patient that he should contact the physician with 'any new or unusual symptoms.' Drug-specific side effects are on the contrary critical to reveal because they may result in more debilitating symptoms/conditions and thus may be more important for the patient's full informed consent.
- the patient: a physician should identify high-risk patients and tailor the amount of information about medication side effects to these patients such that only the drug-specific



side effects are described. He has to be attentive to the expectations of the patient, positive and negative (46).

- the pathology treated: if the pathology is mild or if there are other treatment options (e.g. non-pharmacological approaches), then any side effect might not be worth the patient starting a medicine and an expanded full disclosure is important. However, in critical, life-threatening conditions, minor side effects of a medication may be of less concern and less important to inform about.

Furthermore, the process of tailoring information should account for what the patient wants to know and what the patient has already learned about his or her condition given the widespread access to information about treatments and their adverse effects (73).

#### 4.2.3 Permitted non-information

Before the prescription of a drug, the patient is asked whether he agrees to receive no information about mild and/or transient side effects. The patient must, however, be briefed about severe and/or irreversible side effects. To respect patients' autonomy and preferences, they can be given a list of categories of possible adverse events for the medication/procedure in question. Each individual patient can then decide which categories of side effects he definitely wants to be briefed about and for which categories information can be dispensed with (74). A physician who is recommending a given drug to a patient might communicate in the following way: 'A relatively small proportion of patients who take this drug experience various side effects that they find bothersome but are not life-threatening or severely impairing. Based on research, we know that patients who are told about these sorts of side effects are more likely to experience them than those who are not told. Do you want me to inform you about these side effects or not?'(37).

Miller proposes to adopt an 'authorised concealment approach'. A patient's voluntary waiver of side effect information does not constitute informed consent, but arguably, it can be valid consent that respects autonomy (75).

#### 4.3 Patient education

More than three quarters of patients are unaware of or do not believe in the nocebo effect (76,77). It might be of interest to better educate people about nocebo effects including examples (22) and pointing out that the anticipation or fear of an adverse reaction can become a self-fulfilling prophecy may in itself help to obviate some non-specific side effects. It may also be helpful to discuss the nocebo phenomenon explicitly with such patients. It may help to explain how somatic symptoms caused by pre-existing medical illnesses or by anxiety and depression, and those that are simply endemic to daily life, can be misattributed to a newly instituted medication (40).

Guiding the patient in the knowledge process and discussing valuable examples of nocebo effects engages him in the decision-making process and potentially averts negative outcomes (73).

If a side effect does occur, physician can try to reframe the nocebo response into something positive. It may be helpful to point out that a side effect indicates that the medicine is 'in their system' and beginning to exert an effect rather than presenting a danger (46).

#### 4.4 Healthcare providers' education

All healthcare providers should be aware that their own words and gestures can have a negative impact and should be educated in techniques of communication, in order to minimise nocebo responses (3).

They should also provide explanation and reassurance, if needed (40).

Finally, a balance must exist between communicating important clinical information and ensuring that every attempt is made to minimise negative instructions and a negative therapeutic context. This fine balance must take into consideration the patient's autonomy to make a decision based on all relevant information, with attempts to reframe how information may be delivered in a non-deceptive, yet reassuring way (73).

### Discussion / perspectives

Drug-related adverse effects contribute to patient non-adherence, illness burden, and psychological distress. This leads to more physician visits and an overall increase in the cost of medical care (9). This may lead the physician to stop a treatment that really works or treat the side effect with additional drugs (40). Frequent medication changes can result in suboptimal care and complications. For example, adverse effects that result in stopping or changing antihypertensive medications have been shown to be associated with worse blood pressure control (78) and an increased incidence of cardiovascular disease (79).

In addition to the burden on individual patients, the nocebo response has significant public health ramifications and other less direct negative consequences.

Nocebo burden is presumed to be important and must be minimised through good clinical, informational and educational practices.

#### Perspective for clinical trials:

The difference in the rates of a particular side effect between the active medication and placebo in clinical trials involving the treatment would represent the true frequency of that pharmacological side effect for the medication (46). But this is not as simple as that.

Nocebo responses are common and can produce discontinuation of trial participation, alteration of treatment schedules and lack of adherence (3). Between 4 and 26% of patients in trials randomized to the placebo group discontinue the placebo because of perceived adverse events (80,81,82). Moreover, dropouts due to nocebo effect may call into question the interpretation of many clinical trials (13), and a high frequency of placebo-related side effects could impair the evaluation of a new drug and prevent its further clinical development (42).

The methods used for recording adverse events influence the type and the frequency of effects reported: patients specify more adverse events when checking off a standardised list of symptoms than when they report them spontaneously (83).

Feys (84) hypothesises that randomised controlled trials with inadequate blinding report enhanced placebo effects for intervention groups and nocebo effects for placebo groups, compared with adequately blinded studies.

Furthermore, some have speculated that the rates of the nocebo effect seen in clinical trials may be an underestimate of the true prevalence, as patients who are reluctant to receive novel medical treatments due to anxiety or mistrust (and may be more susceptible to the nocebo response) might avoid participation in a clinical trial (13).

The nocebo effect generates an interpretation bias that is almost never discussed in published clinical trials. The information provided to subjects in trials produced the side effects that mimicked the information given. A systematic review of adverse events in placebo groups of antimigraine clinical trials showed that the adverse events in the placebo arms corresponded to those of the anti-migraine medication against which the placebo was compared (80). A systematic review from 143 placebo controlled trials of antidepressant medications (with data from over 12,000 subjects) also showed that the adverse effects reported in those receiving placebo closely related to the corresponding drug in the trial (82). This means differences in adverse reaction profile between both arms are erased, in favour of the active drug. There is

clearly a need to attempt to disentangle not only adverse effects associated with placebo from those associated with active medications, but also nocebo related effects, in order to describe a more accurate safety profile of the active medication (85).

Perspectives for health authorities:

The current European guideline of Summary Product Characteristics (SPC) of drugs is silent about the nocebo effect : “This section should include all adverse reactions from clinical trials, post-authorisation safety studies and spontaneous reporting for which, after thorough assessment, a causal relationship between the medicinal product and the adverse event is at least a reasonable possibility, based for example, on their comparative incidence in clinical trials, or on findings from epidemiological studies and/or on an evaluation of causality from individual case reports. Adverse events, without at least a suspected causal relationship, should not be listed in the SmPC.” The problem is that nocebo related effects are not adverse events but have a truthful causality link with the considered drug and should therefore appear in the SPC.

The reading of SPC of many drugs has become a very hard exercise for healthcare practitioners. What is hiding behind a mention of minor symptoms such as abdominal pain, insomnia or tinnitus? Is it pharmacologically related? Is it a mention resulting from a protective policy of the marketing authorisation holder and clemency from health authorities? Or is it a nocebo effect?

Nocebo-related adverse effects should not reasonably appear in SPCs and patient information leaflets because they do not provide specific information about the drug itself and they can generate in turn nocebo effect in some other patients.

The next regulatory step would be the evaluation of nocebo effect liability by investigators during clinical trials, in addition to the causal relationship assessment.

## Conclusion

Nocebo effects are adverse events produced by negative expectations. Nocebo effect can be observed in everyday clinical practice, not only in clinical trials. These non-specific side effects distress patients, add to the burden of their illness, and increase the costs of their care. They may lead to non-adherence, cause physicians to discontinue what is otherwise an appropriate therapy, or prompt attempts to treat these side effects with additional drugs.

But recognition of the nocebo-related adverse effects is challenging, because of their nonspecific nature or their similarity to known adverse reaction profile. They must be recognized as true adverse reactions and not neglected.

Nocebo related adverse effects would remain a diagnosis of last resort when all other aetiologies or confounding factors have been ruled out. But as this procedure can be very expensive, the doubt persists and the patient cannot be totally reassured, thus generating new negative expectations.

The informed consent process involving the explicit mention of medication adverse effects is a key step and must be considered as potentially harmful.

Clinical management of the nocebo effect therefore includes awareness and recognition, changing the manner of disclosure of potential drug-related adverse effects, shaping patients' expectations and enhancing the treatment alliance. All healthcare professionals should be familiar with proper information and communication techniques to better face the ethical challenge of minimising the nocebo response and at same time of delivering truthful information about risks.

1. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jul;6(7):545-52.
2. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(26):459-65.
3. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2011 Jun 27;366(1572):1922-30.
4. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008 Jul 31;59(2):195-206.
5. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun 29;147(2):260-71.
6. Conti AA. Nocebos and nocebo effects still exist though Hippocrates had recommended that patients would not be harmed. *Med Hypotheses*. 2010 Jan;74(1):207-8.
7. Edwards IR, Graedon J, Graedon T. Placebo harm. *Drug Saf*. 2010;33(6):439.
8. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. 1961 Sep;95:203-5.
9. Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth*. 2012;12(3):22-9.
10. Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns*. 2011 Sep;84(3):413-9.
11. Hahn RA. The nocebo phenomenon: Scope and foundations. *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA, US: Harvard University Press; 1997. p. 56-76.
12. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy*. 2010 Apr;99(2):119-29.
13. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Apr;31(5):550-61.
14. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):436-47.
15. Cepeda MS, Lobanov V, Berlin JA. Use of ClinicalTrials.gov to estimate condition-specific nocebo effects and other factors affecting outcomes of analgesic trials. *J Pain*. 2013 Apr;14(4):405-11.
16. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Tölle TR, Wolfe F. Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6 Suppl 74):78-87.

17. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110(3):868-70.
18. Elsenbruch S, Schmid J, Bäsler M, Cesko E, Schedlowski M, Benson S. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain: an experimental pilot study in healthy women: Effects of positive and negative expectations on visceral pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Oct;24(10):914-e460.
19. Okais C, Gay C, Seon F, Buchaille L, Chary E, Soubeyrand B. Disease-specific adverse events following nonlive vaccines: A paradoxical placebo effect or a nocebo phenomenon? *Vaccine*. 2011 Aug;29(37):6321-6.
20. Liccardi G, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):104-7.
21. Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients non-adherence to generic substitution? *Pharm- Int J Pharm Sci*. 2010;65(7):451-6.
22. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J*. 2013 Sep;89(1055):540-6.
23. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007 Nov;4(6):1708-12.
24. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, Avallone VE, De Carolis A. Diagnosis of lactose intolerance and the « nocebo » effect: The role of negative expectations. *Dig Liver Dis*. 2010 Sep;42(9):616-9.
25. Kaptchuk TJ. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):391-7.
26. Voelker R. Nocebos contribute to host of ills. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):345-7.
27. Bootzin RR, Bailey ET. Understanding placebo, nocebo, and iatrogenic treatment effects. *J Clin Psychol*. 2005 Jul;61(7):871-80.
28. Haga SB, Warner LR, O'Daniel J. The potential of a placebo/nocebo effect in pharmacogenetics. *Public Health Genomics*. 2009;12(3):158-62.
29. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*. 2002 Aug 7;13(11):1383-6.
30. Chapman S, St George A. How the factoid of wind turbines causing 'vibroacoustic disease' came to be 'irrefutably demonstrated'. *Aust N Z J Public Health*. 2013 Jun;37(3):244-9.

31. Szemerszky R, Köteles F, Lihi R, Bárdos G. Polluted places or polluted minds? An experimental sham-exposure study on background psychological factors of symptom formation in 'Idiopathic Environmental Intolerance attributed to electromagnetic fields'. *Int J Hyg Environ Health*. 2010 Sep;213(5):387-94.
32. Rössli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ Res*. 2008 Jun;107(2):277-87.
33. Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics*. 2010 Jan;31:1-11.
34. Daughton CG. Ground water recharge and chemical contaminants: Challenges in communicating the connections and collisions of two disparate worlds. *Groundw Monit Remediat*. 2004;24(2):127-38.
35. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh RN, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011 Feb 16;3(70):70ra14.
36. Meynen G, Swaab DF. Why medication in involuntary treatment may be less effective: The placebo/nocebo effect. *Med Hypotheses*. 2011 Dec;77(6):993-5.
37. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med*. 2011 Sep;73(7):598-603.
38. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, et al. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res*. 2009 Apr;66(4):323-8.
39. Casper RC, Tollefson GD, Nilsson ME. No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 15;49(2):158-60.
40. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):622-7.
41. Terracciano A, Scuteri A, Strait J, Sutin AR, Meirelles O, Marongiu M, et al. Are personality traits associated with white-coat and masked hypertension? *J Hypertens*. 1 2014 Jul 16;
42. Drici M-D, Raybaud F, Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(2):204-6.
43. Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: A clinicians guide. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Jul;47(7):617-23.

44. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res.* 2005 Feb;58(2):121-7.
45. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med.* 1997 Sep-Oct;26(5 Pt 1):607-11.
46. Rogers MP. Headaches and the nocebo effect. *Headache.* 2003 Dec;43(10):1113-5.
47. Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007 May;29(3):275-7.
48. Williams JB, Sade RM, D'Amico TA. Framing for success: Nocebo effects in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):9-11.
49. De Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ.* 1996 Dec 21-28;313(7072):1624-6.
50. Benedetti F. Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud.* 2012 Jun;5(3):97-103.
51. Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, Kosbab K. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *J Behav Med.* 2006 Apr;29(2):171-8.
52. Clark CE, Horvath IA, Taylor RS, Campbell JL. Doctors record higher blood pressures than nurses: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2014 Apr;64(621):e223-32.
53. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain.* 2010 Nov;151(2):430-9.
54. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 1;130(11):910-21.
55. Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional Optimism Predicts Placebo Analgesia. *J Pain.* 2010 Nov;11(11):1165-71.
56. Pennebaker JW, Skelton JA. Selective monitoring of physical sensations. *J Pers Soc Psychol.* 1981 Aug;41(2):213-23.
57. Nes LS, Segerstrom SC. Dispositional Optimism and Coping: A Meta-Analytic Review. *Personal Soc Psychol Rev.* 2006;10(3):235-51.
58. Vögtle E, Barke A, Kröner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain.* 2013 Aug;154(8):1427-33.
59. Colligan MJ, Murphy LR. Mass psychogenic illness in organizations: An overview. *J Occup Psychol.* 1979;52(2):77-90.

60. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012 Jun;520(2):140-8.
61. Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjorkedal E. The relation of emotions to placebo responses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2011 Jun 27;366(1572):1818-27.
62. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):679-84.
63. Sanderson C, Hardy J, Spruyt O, Currow DC. Placebo and nocebo effects in randomized controlled trials: the implications for research and practice. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Nov;46(5):722-30.
64. Lovick TA. Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: A role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Jan;32(4):852-62.
65. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*. 1997;71(2):135-40.
66. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006 Nov 15;26(46):12014-22.
67. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep 23;2(8091):654-7.
68. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):220.
69. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, LaViolette P, Vangel M, et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13354-62.
70. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*. 2002;17(1):1-16.
71. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999 Jan;14(1):1-24.
72. Horne R, Faasse K, Cooper V, Diefenbach MA, Leventhal H, Leventhal E, et al. The perceived sensitivity to medicines (PSM) scale: An evaluation of validity and reliability. *Br J Health Psychol*. 2013;18(1):18-30.
73. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):567-8.



74. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *J Clin Epidemiol.* 1996 Nov;49(11):1271-6.
75. Miller FG, Colloca L. The placebo phenomenon and medical ethics: Rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theor Med Bioeth.* 2011 Aug;32(4):229-43.
76. Berthelot J-M. The placebo effect in rheumatology: New data. *Joint Bone Spine.* 2011 Mar;78(2):161-5.
77. Berthelot J-M, Maugars Y, Abgrall M, Prost A. Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine.* 2001;68(1):65-70.
78. Davies SJC, Jackson PR, Ramsay LE, Ghahramani P. Drug intolerance due to nonspecific adverse effects related to psychiatric morbidity in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2003 Mar 10;163(5):592-600.
79. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA.* 1990 Mar 23-30;263(12):1653-7.
80. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain.* 2009 Dec;146(3):261-9.
81. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med.* 2006 Jan;166(2):155-60.
82. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):1-8.
83. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2009;32(11):1041-56.
84. Feys F, Bekkering G, Singh K, Devroey D. Do randomized clinical trials with inadequate blinding report enhanced placebo effects for intervention groups and nocebo effects for placebo groups? A protocol for a meta-epidemiological study of PDE-5 inhibitors. *Syst Rev.* 2012 Nov 14;1:54.
85. Antonaci F, Chimento P, Diener H-C, Sances G, Bono G. Lessons from placebo effects in migraine treatment. *J Headache Pain.* 2007 Feb;8(1):63-6.

Annexe 2 : Questionnaire remis aux patients (avec les points pour calculer les scores).

Nous réalisons une enquête sur les effets indésirables des médicaments et leur perception. Ce questionnaire comporte 3 parties. La première (questions 1 à 11) s'intéresse à votre relation avec les médicaments et les effets indésirables. Il s'agit de questions avec une réponse libre ou des cases à cocher. La deuxième partie (questions 12 à 25) porte sur votre comportement au quotidien et consiste à se situer entre 2 propositions extrêmes. La troisième partie (questions 26 à 39) comprend des questions sur votre moral avec des cases à cocher. Merci de votre participation.

### Première partie

1. Comment qualifieriez-vous votre relation avec les médicaments ?  
*0, 1,2 ou 3 points selon les termes utilisés*

2. Avant de prendre un médicament, avez-vous peur de ressentir un effet indésirable ?
- oui *points selon les raisons mentionnées après*
- non *0 point*

- Si oui, pour quelle(s) raisons (plusieurs réponses possibles) ? *1 point par raison*
- sans raison particulière
- oui car vous en avez déjà eu des effets indésirables
- oui car vous avez lu la notice
- oui car le médecin ou le pharmacien vous en a parlé

3. Ressentez-vous ou avez-vous ressenti des effets indésirables suite à la prise de médicaments ?
- oui avec tous les médicaments *3 points*
- souvent *2 points*
- rarement *1 point*
- jamais *0 point*

4. Lisez-vous les notices des médicaments avant de débiter un traitement ?
- toujours *3 points*
- souvent *2 points*
- rarement *1 point*
- jamais *0 point*

5. Si vous lisez les notices des médicaments (plusieurs réponses possibles) :
- cela vous rassure *0 point*
- cela vous inquiète *1 point*
- cela vous donne envie de les prendre *0 points*
- cela vous donne envie de ne pas les prendre *2 points*





A			B
	21. Rapide pour manger, pour marcher.		Fait les choses posément.

B			A
	22. Prend les choses tranquillement, ne se fait pas de bile.		Se fait la vie dure, se mène durement.

B			A
	23. Cache ses sentiments.		Démonstratif dans ses sentiments.

B			A
	24. A de nombreux centres d'intérêt.		Peu d'intérêts en dehors du travail.

B			A
	25. Satisfait de son travail, content de sa situation.		Ambitieux de progresser plus haut dans l'échelle sociale.

### Troisième partie

26. Je me sens tendu ou énervé.
- Jamais. *0 point*
  - De temps en temps. *1 point*
  - Souvent. *2 points*
  - La plupart du temps. *3 points*

27. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.
- Pas du tout. *0 point*
  - Un peu mais cela ne m'inquiète pas. *1 point*
  - Oui, mais ce n'est pas trop grave. *2 points*
  - Oui, très nettement. *3 points*

28. Je me fais du souci.
- Très occasionnellement. *0 point*
  - Occasionnellement. *1 point*
  - Assez souvent. *2 points*
  - Très souvent. *3 points*

29. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- Oui, quoi qu'il arrive. *0 point*
- Oui, en général. *1 point*
- Rarement. *2 points*
- Jamais. *3 points*

30. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- Jamais. *0 point*
- Parfois. *1 point*
- Assez souvent. *2 points*
- Très souvent. *3 points*

31. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- Pas du tout. *0 point*
- Pas tellement. *1 point*
- Un peu. *2 points*
- Oui, c'est tout à fait le cas. *3 points*

32. J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- Jamais. *0 point*
- Pas très souvent. *1 point*
- Assez souvent. *2 points*
- Vraiment très souvent. *3 points*

33. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- Oui, tout autant. *0 point*
- Pas autant. *1 point*
- Un peu seulement. *2 points*
- Presque plus. *3 points*

34. Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- Autant que par le passé. *0 point*
- Plus autant qu'avant. *1 point*
- Vraiment moins qu'avant. *2 points*
- Plus du tout. *3 points*

35. Je suis de bonne humeur.

- La plupart du temps. *0 point*
- Assez souvent. *1 point*
- Rarement. *2 points*
- Jamais. *3 points*

36. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- Jamais. *0 point*
- Parfois. *1 point*
- Très souvent. *2 points*
- Presque toujours. *3 points*

37. Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- J'y prête autant d'attention que par le passé. *0 point*
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention. *1 point*
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais. *2 points*
- Plus du tout. *3 points*

38. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- Autant qu'avant. *0 point*
- Un peu moins qu'avant. *1 point*
- Bien moins qu'avant. *2 points*
- Presque jamais. *3 points*

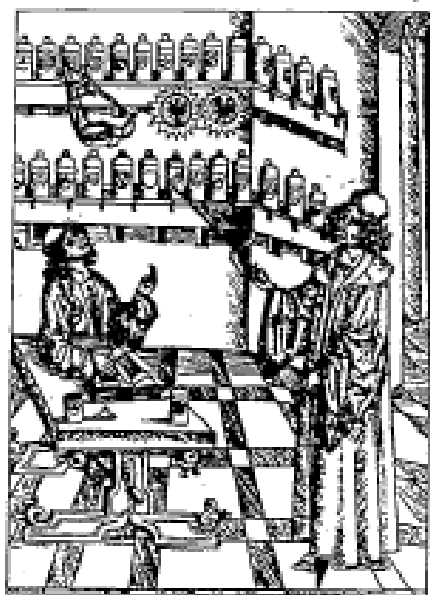
39. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- Souvent. *0 point*
- Parfois. *1 point*
- Rarement. *2 points*
- Très rarement. *3 points*

Annexe 3 : Questionnaire remis aux soignants

1. Comment informez-vous les patients lors de l'introduction d'un médicament ?
- vous leur expliquez uniquement l'indication
  - vous leur parlez de l'indication, de tous les effets indésirables et des interactions médicamenteuses
  - vous leur parlez de l'indication et des effets indésirables graves
  - vous leur demandez les informations qu'ils souhaitent recevoir
  - vous ne leur dites rien
  - autre : .....
2. A votre avis, les patients trouvent que les professionnels de santé leur parlent des effets indésirables des médicaments :
- juste ce qu'il faut
  - trop
  - pas assez
3. Concernant les effets indésirables, pensez-vous que les patients préfèrent :
- savoir tous les effets indésirables possibles avec les médicaments qu'ils prennent
  - savoir seulement les effets indésirables les plus graves
  - savoir seulement les effets indésirables les plus fréquents
  - ne rien savoir
4. Connaissez-vous l'effet nocebo ?
- oui
  - non
5. Si oui, pensez-vous qu'il puisse avoir des conséquences cliniques ?
- oui
  - non





# Serment des Apothicairees

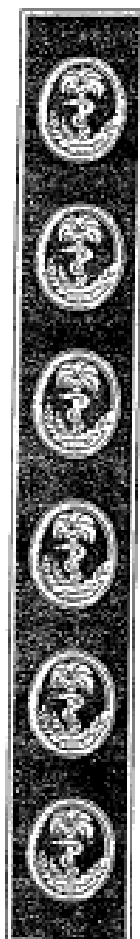
De jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## L'EFFET NOCEBO : ETUDE PRELIMINAIRE DESCRIPTIVE CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISES EN NEPHROLOGIE

Soutenue le 13 octobre 2014 par Sara Planès

**Résumé :** L'effet nocebo (EN) correspond à l'apparition ou l'aggravation de symptômes induits par un traitement actif ou non, causés par les attentes négatives du patient. Il peut avoir des conséquences cliniques sur l'observance des patients et risque d'entraîner une augmentation globale du coût des soins médicaux.

Notre étude porte sur les effets indésirables (EI) rapportés par les patients, leur relation avec les médicaments et leurs besoins d'information.

L'objectif principal est de déterminer la fréquence d'EN parmi les EI rapportés par les patients. Les objectifs secondaires sont de déterminer un profil de patients à risque d'EN grâce à un questionnaire comprenant des questions sur le rapport aux médicaments et la personnalité, et de comparer les besoins d'information exprimés par les patients et les soignants.

Trente-cinq patients et 19 soignants ont été inclus entre mai et août 2014 dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble.

Les patients ont en moyenne 2 EI, dont 12,7% sont considérés par des experts en pharmacovigilance comme des EN. Les patients ayant des EN sont plus anxieux que ceux n'en ayant pas. Le score de sensibilité à l'EN défini par notre questionnaire est significativement plus élevé chez les patients ayant des EN. En majorité, les patients pensent que les professionnels de santé ne leur parlent pas assez des EI et ils souhaiteraient tous les connaître à l'introduction d'un médicament. Les besoins d'informations exprimés par les patients sont cohérents avec ceux ressentis par les soignants.

Identifier les patients à risque d'EN pourrait permettre d'éviter son apparition et notre questionnaire semble être une bonne piste pour travailler dans ce sens.

**Mots-clé :** Effet nocebo, effets indésirables, besoins d'information, anxiété, néphrologie

**Jury :** Mr le Professeur Christophe Ribuot  
Mme le Docteur Céline Villier  
Mr le Docteur Thierry Romanet  
Mr le Professeur Luc Zimmer

Adresse mail : [planes.sara@gmail.com](mailto:planes.sara@gmail.com)