



HAL
open science

Évaluation de l'effet nocebo : étude descriptive en officine de ville

Lise Pelamatti

► **To cite this version:**

Lise Pelamatti. Évaluation de l'effet nocebo : étude descriptive en officine de ville. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01695331

HAL Id: dumas-01695331

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01695331>

Submitted on 29 Jan 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

| |
|--|
| <p>ÉVALUATION DE L'EFFET NOCEBO : ÉTUDE DESCRIPTIVE EN OFFICINE DE VILLE</p> |
|--|

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ÉTAT

Lise PELAMATTI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/01/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Mr le Professeur Benoit ALLENET

Directrice de thèse : Mme le Docteur Marion LEPELLEY (en remplacement de Mme le Docteur Céline VILLIER)

Membres :

Mme le Docteur Sara PLANES

Mr le Docteur Bertrand RABY

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|--------------------|--------------------|-------------|--------------------------------------|
| MCU | ALDEBERT | Delphine | LAPM - UMR CNRS 5163 |
| PU-PH | ALLENET | Benoit | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| PU | BAKRI | Aziz | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| ATER | BARDET | Jean-Didier | |
| MCU | BATANDIER | Cécile | LBFA - INSERM U1055 |
| MCU-PH | BEDOUCHE | Pierrick | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | BELAIDI-CORSAT | Elise | HP2 - INSERM U1042 |
| MAST | BELLET | Béatrice | - |
| ATER | BOUCHERLE | Benjamin | DPM |
| DCE | BOULADE | Marine | SyMMES |
| PU | BOUMENDJEL | Ahcène | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | BOURDIER | Guillaume | HP2 |
| MCU | BOURGOIN | Sandrine | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| DCE | BOUVET | Raphaël | HP2 |
| MCU | BRETON | Jean | L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF |
| MCU | BRIANCON-MARJOLLET | Anne | HP2 - INSERM U1042 |
| DCE | BROCCO | Benjamin | ILL |
| MCU | BUDAYOVA SPANO | Monika | IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF |
| PU | BURMEISTER | Wim | UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | Benoit | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| Professeur émérite | CALOP | Jean | - |
| MCU | CAVAILLES | Pierre | LAPM – UMR 5163 CNRS UJF |
| AHU | CHANOINE | Sébastien | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | CHOISNARD | Luc | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| AHU | CHOVELON | Benoit | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU-PH | CORNET | Murielle | THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF |
| DCE | COUCHET | Morgane | LBFA |
| PU-PH | DANEL | Vincent | SMUR SAMU |
| PU | DECOUT | Jean-Luc | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | DELETRAZ- DELPORTE | Martine | Equipe SIS -EAM 4128 UCB |
| MCU | DEMEILLIERS | Christine | LBFA - INSERM U1055 |
| PU | DROUET | Christian | AGIM - CNRS 3405 |

Mise à jour le 03 nov.2016

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|---------------------|-------------------|----------------|--------------------------------------|
| PU | DROUET | Emmanuel | UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | DURMORT - MEUNIER | Claire | I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS |
| PU-PH | FAURE | Patrice | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | Andrée | - |
| AHU | GARNAUD | Cécile | THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF |
| PRAG | GAUCHARD | Pierre-Alexis | - |
| MCU-PH | GERMI | Raphaëlle | UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | GEZE | Annabelle | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GILLY | Catherine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | Diane | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | GOUBIER MATHYS | Laurence | - |
| Professeure émérite | GRILLOT | Renée | - |
| MCU | GROSSET | Catherine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GUIEU | Valérie | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| AHU | HENNEBIQUE | Aurélie | sous réserve de création de poste |
| MCU | HININGER-FAVIER | Isabelle | LBFA - Inserm U1055 |
| MCU | JOYEUX-FAURE | Marie | HP2- INSERM U1042 |
| MCU | KHALEF | Nawel | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| MCU | KRIVOBOK | Serge | LCBM, IRTSV CEA |
| DCE | LE | Cong Anh Khanh | CERMAV |
| PU | LENORMAND | Jean Luc | THEREX, TIMC-IMAG |
| DCE | MARILLIER | Mathieu | HP2 |
| PU | MARTIN | Donald | TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS |
| AHU | MAZET | Roseline | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | MELO DE LIMA | Christelle | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| PU | MOINARD | Christophe | LBFA - Inserm U1055 |
| DCE | MONTEMAGNO | Christopher | LRB |
| ATER | MORAND | Jessica | HP2 |
| PU-PH | MOSSUZ | Pascal | THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCU | MOUHAMADOU | Bello | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| DCE | MOULIN | Sophie | HP2 |
| DCE | NADER | Serge | LCBM |
| DCE | NGUYEN | Kim-Anh | DPM |
| MCU | NICOLLE | Edwige | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | OUKACINE | Farid | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | PERES | Basile | DPM- UJF/CNRS UMR 5063 |
| DCE | PERONNE | Lauralie | IAB |
| MCU | PEUCHMAUR | Marine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | PEYRIN | Éric | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | RACHIDI | Walid | L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF |
| MCU | RAVELET | Corinne | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | RIBUOT | Christophe | HP2- INSERM U1042 |

Mise à jour le 03 nov.2016

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|---------------------|--------------|-------------|--|
| PAST | RIEU | Isabelle | - |
| Professeure émérite | ROUSSEL | Anne -Marie | - |
| PU-PH | SEVE | Michel | CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot |
| MCU | SOUARD | Florence | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | TAHER | Raleb | IBS |
| ATER | TAHMASEBI | Faezeh | TIMC-IM2AG |
| MCU | TARBOURIECH | Nicolas | UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| DCE | TODOROV | Zlatomir | BCI |
| PAST | TROUILLER | Patrice | - |
| DCE | VACHEZ | Yvan | CRI-GIN |
| MCU | VANHAVERBEKE | Cécile | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | VERNET | Céline | CRI-IAB |
| DCE | VRAGNIAU | Charles | UVHCI |
| PU | WOUESSIDJEWE | Denis | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

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 : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre 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

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

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

Remerciements

À Mr le Professeur Benoit Allenet qui a bien voulu accepter d'être le président du jury. Je le remercie de sa bienveillance et lui témoigne mon respect.

À ma Directrice de thèse, Mme Céline Villier, à qui je rends hommage et sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Cette personne pour qui j'avais beaucoup de respect, et d'admiration ne sera malheureusement pas présente. C'est avec regret que je passe cette soutenance sans elle.

Ses grandes connaissances et sa gentillesse m'ont incitée à travailler avec elle ; c'est pour cela que je l'avais choisie en tant que Maître de thèse.

Elle m'a beaucoup inspirée dès le premier cours qu'elle nous a donné à la faculté. Je compte bien continuer à apprendre tous les jours un peu plus le métier de pharmacien puisque c'est elle qui m'a donné l'envie d'être au service du bien-être des patients.

J'espère lui faire honneur ce 26/01/17, et qu'elle serait fière du travail commun présenté lors de cette soutenance.

Je tiens sincèrement à remercier Mme Marion Lepelley, pharmacienne assistante du service de pharmacovigilance, pour avoir bien voulu reprendre le travail commencé, et être présente parmi le jury.

Je veux également remercier Mme Sara Planes, docteur en pharmacie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir effectué un travail sur l'effet nocebo à l'hôpital en 2014. Ce travail très intéressant m'a permis de faire des comparaisons entre l'officine de ville et l'hôpital.

J'adresse de nombreux remerciements à mon Maître de stage de 6^{ème} année, Mr Bertrand Raby, et à son épouse, Mme Marie Raby, pour m'avoir motivée chaque jour pour poursuivre mon travail.

Je suis très heureuse que Mr Raby, titulaire d'une officine de quartier à Val de Reuil (27100) ait accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier leur pharmacien adjoint, Mr Reza Damoo, pour m'avoir aidée à recruter mes patients et aussi pour ses instructions tout au long du stage.

À mes parents, Mr Mergui Claude et Mme Pelamatti Mergui Monique pour leur soutien moral lors de ce travail commencé en septembre 2015.

À mes amis, Mlle Fayolle Virginie, Mr Pascal Aragona, Mlle Laura Baumier, d'avoir été présents ce samedi 8 octobre 2016 lorsque j'ai appris la triste nouvelle concernant Mme Céline Villier.

En particulier, Mlle Laura Baumier, interne de pharmacie, qui m'a tenue au courant de son accident et de son décès.

Ces annonces douloureuses n'ont été évidentes pour personne, et ont entraîné beaucoup de tristesse pour sa famille, ses amis, le personnel du service de pharmacovigilance et ses étudiants.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Remerciements..... | 5 |
| Index des figures..... | 9 |
| Index des tableaux..... | 10 |
| Liste des abréviations | 11 |
| I) Introduction | 12 |
| 1. Généralités sur l'effet nocebo..... | 12 |
| a) Origine étymologique..... | 12 |
| b) Définition de l'effet nocebo | 13 |
| c) Informations données et perçues par les patients..... | 14 |
| d) Le mécanisme psycho-neurobiologique..... | 15 |
| e) Les facteurs prédictifs..... | 16 |
| 2. Diagnostic de l'EN..... | 20 |
| a) Cliniques : Symptômes fonctionnels | 20 |
| b) Échelle du diagnostic..... | 20 |
| II) Matériels et méthodes | 22 |
| a) Les critères d'inclusions..... | 22 |
| b) Les critères d'exclusions | 22 |
| c) Recueils des données | 22 |
| d) Composition de l'auto-questionnaire (trois parties) | 24 |
| e) Calcul du score total du profil de sensibilité à l'EN | 26 |
| f) Tests statistiques utilisés | 26 |
| III) Résultats | 28 |
| 1. Description de la population..... | 28 |
| 2. 1 ^{ère} partie du questionnaire : score nocebo | 28 |
| 3. 2 ^{ème} partie du questionnaire : Auto-évaluation de Bortner | 31 |
| 4. 3 ^{ème} partie du questionnaire : Échelle HAD | 33 |
| 5. Recueil des Effets Indésirables (EI) | 37 |
| 6. Score total du profil de sensibilité à l'effet nocebo | 41 |
| 7. Comparaison du score total du profil de sensibilité à l'EN au score de l'échelle HAD et aux avis des pharmaciens..... | 41 |
| IV) Discussion | 44 |
| 1. Analyse du questionnaire | 44 |
| 2. Recueil des effets indésirables..... | 45 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 3. | Limites de l'étude..... | 48 |
| 4. | Stratégie pour limiter la survenue d'EN..... | 49 |
| VI) | Bibliographie: | 53 |
| VII) | Annexes | 57 |
| | Annexe 1 : Questionnaire Patient | 57 |
| | Annexe 2 : Caractéristiques des patients recrutés | 63 |
| | Annexe 3 : citations | 69 |
| | Annexe 4 : classification de l'hypochondrie | 73 |

Index des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Logigramme des inclusions | 28 |
| Figure 2. Lecture des notices par les patients (%) (Questions 4)..... | 29 |
| Figure 3. Impact de la lecture des notices chez les patients (%) (Question 5)..... | 30 |
| Figure 4. Consultation d'Internet par les patients pour se renseigner sur les traitements (%) (Question 7)..... | 30 |
| Figure 5. Faites-vous confiance à votre pharmacien (%) (Question 9)..... | 31 |
| Figure 6. Dispersion de l'auto-évaluation de Bortner des 104 patients recrutés (box plot)..... | 32 |
| Figure 7. Score d'anxiété moyen chez les hommes et les femmes recrutés..... | 34 |
| Figure 8. Nombre d'hommes et de femmes par tranche (%) | 34 |
| Figure 9. Score moyen de dépression chez les hommes et chez les femmes recrutées..... | 35 |
| Figure 10. Nombre d'hommes et de femmes par tranche (%) | 36 |
| Figure 11. Score total du profil de sensibilité à l'EN..... | 41 |

Index des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Score total du profil de sensibilité à l'EN..... | 26 |
| Tableau 2. Principaux médicaments cités par les patients..... | 37 |
| Tableau 3. Principaux EI cités par les patients | 38 |
| Tableau 4. EI liés aux génériques chez les patients recrutés | 39 |
| Tableau 5. Patients ayant ressentis un EI et où les deux évaluateurs sont d'accord | 40 |
| Tableau 6. Tests de concordances Kappa entre les différents juges | 42 |
| Tableau 7. Classement des patients en positif et négatif en fonction du score total | 43 |

Liste des abréviations

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

Avis CV : Avis Céline Villier

Avis LP: Avis Lise Pelamatti

CCK1 : Cholécystokinine 1

CCK2 : Cholécystokinine 2

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTC: Corticoïdes

DSM-4/5 : Diagnostic et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders) 4^{ème}/5^{ème} édition

HAD: Hospital Anxiety and Depression

EI : Effet indésirable

EN : Effet nocebo

FN : Faux négatifs

FP : Faux Positifs

HPA: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

ICD-10 et 11 : Classification internationale des maladies (International Classification of Diseases) 10^{ème} et 11^{ème} édition

MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities

SNC : Système Nerveux Central

VN : Vrais négatifs

VP : Vrais positifs

I) Introduction

1. Généralités sur l'effet nocebo

Un traitement, médicamenteux ou non, à deux versants :

- l'un relié aux effets spécifiques du traitement,
- l'autre, non-spécifique, relié au ressenti du patient du fait de l'administration du traitement ⁽¹⁾.

Les effets placebo et nocebo font partie de la composante non spécifique d'un traitement.

On a beaucoup parlé de l'effet placebo, l'effet nocebo (EN) reste méconnu.

La recherche sur la base de données PubMed en septembre 2015, a révélé 151 publications sur le thème « Nocebo », comparativement à plus de 150 000 sur le thème « Placebo ».

Concernant l'effet placebo, les essais de médicaments contrôlés contre placebo ont été couverts par près de 2200 études sur les 150 000 publications. En comparaison, les données sur l'EN sont rares. ⁽²⁾

Le traitement pris par les patients qui ressentent un EN serait moins efficace et augmenterait la survenue d'effets indésirables (EI). Le traitement deviendrait alors un poison. ⁽³⁾

a) Origine étymologique

D'abord décrit par rapport à des réactions indésirables aux médicaments, le terme est d'origine latine « *Nocere* » signifiant « Je nuirai ». L'EN est parfois dénommé « effet négatif de placebo » ⁽⁴⁾.

b) Définition de l'effet nocebo

La définition a évolué au cours du temps. 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, signifiant en latin « *Je plairai* ». ⁽⁵⁾

Liccardi and al, 2004, le définissent comme « **l'apparition de réactions indésirables après l'administration d'une substance indifférente** ». ⁽⁶⁾

S. Elsenbruch and al, 2012, se réfèrent à « l'équivalent négatif » d'un placebo. Ce qui équivaut à « **une augmentation de la douleur perçue en raison d'attentes négatives et/ou d'apprentissage précédent** ». ⁽⁷⁾

L'EN dépend d'un mécanisme psychologique avec 3 composantes selon Sara PLANES ⁽⁸⁾ :

« Le conditionnement » : L'EN peut être considéré comme un exemple de conditionnement pavlovien, formé par différents aspects extérieurs au patient. L'environnement (forme, couleur du médicament, des boîtes...) 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 ⁽⁹⁾. L'EN serait donc une conséquence d'un conditionnement inconscient généré par des expériences thérapeutiques négatives ⁽¹⁰⁾.

Les attentes : L'effet placebo est le résultat d'attentes positives, alors que l'effet nocebo est le résultat d'attentes négatives ⁽¹¹⁾. Ces attentes dépendent de l'environnement psycho-social complexe du patient, comme les instructions verbales, les expériences antérieures, les interactions avec les professionnels de santé, la perception que le patient a du traitement...

^(12,13)

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 ⁽¹⁴⁾. »

c) Informations données et perçues par les patients

1) *Relations professionnels de santé/patients*

La communication entre le professionnel de santé et le patient est importante. Selon les mots utilisés, le traitement du patient peut avoir des conséquences soit positives soit négatives. ⁽²⁾

Dans la pièce de théâtre **Knock**, de Jules Romain (1923), le personnage du médecin a mis en place une organisation permettant de remplir son cabinet médical de personnes parfaitement saines, mais inquiètes car elles se disent porteuses de symptômes induits. Pour cela, il a utilisé les médias disponibles de l'époque (tambour du village et consultations gratuites le lundi). Son cabinet se remplit alors de personnes saines souffrant de pathologies imaginaires. (cf. citations annexe 3)

En médecine, un patient, alors qu'il prend un médicament, peut ressentir des EI dont son médecin a pu lui parler. Depuis la *loi Kouchner de 2002*, le médecin a un devoir d'information pour obtenir un consentement éclairé du patient.

Ces EI peuvent être :

- Soit réels en rapport avec le traitement ; il conviendra alors d'apprécier le bénéfice-risque de celui-ci.
- Soit psychologiques et rentrent alors dans la définition de l'EN.

En conséquence, *la distinction entre EI et EN peut s'avérer difficile.*

2) *Les médias*

Le patient peut également s'informer par le biais des médias (journaux, télévision, Internet...) ou en lisant simplement la notice.

Les médias servent à nous informer, à nous fournir des informations en cas de problèmes médicaux (émissions, forums...). Cependant, l'exactitude du contenu n'est pas contrôlée. Les informations peuvent ainsi être contradictoires, parfois incontrôlables, voire même délétères. Une surinformation des patients pourrait-elle rendre finalement malades, des personnes saines ?⁽³⁾.

Il faut savoir que la santé est un des premiers motifs de consultation d'Internet. Le risque que les patients découvrent des informations inadaptées, voire inexactes, est important. La consultation accrue d'Internet par les patients modifie la communication avec leurs médecins, en particulier s'ils se sont renseignés sur Internet avant la consultation médicale. Les médecins doivent alors faire face à des patients surinformés qui mettent potentiellement en doute leur diagnostic et les traitements prescrits. ⁽¹⁵⁾

d) Le mécanisme psycho-neurobiologique

Le mécanisme d'action :

La cholécystokinine (CCK) est un polypeptide gastro-intestinal composé d'un nombre variable d'acides aminés. Elle est sécrétée par la muqueuse duodénale puis passe dans la circulation sanguine. Elle a une action sur les récepteurs CCK2, situés au niveau du système nerveux central (SNC) principalement et CCK1, principalement gastro-intestinaux.

Elle agit sur la digestion (action sur le pancréas), la satiété, et **la sensation douloureuse**.

Elle inhibe les effets antalgiques des opioïdes (antagoniste du système opioïde endogène) via la stimulation des récepteurs CCK2. Ainsi, celle-ci peut entraîner une hyperalgésie nocebo si le patient reçoit au préalable une suggestion négative avant un geste ou la prise d'un traitement. ⁽¹⁶⁾

Les antagonistes du récepteur CCK2, comme le proglumide, empêchent la fixation de la CCK sur son récepteur et renforcent l'action des opioïdes. ⁽¹⁶⁾

D'après l'étude utilisant une approche neuropharmacologique, Fabrizio Benedetti et al ont constaté que l'EN verbalement induit, entraîne une hyperalgésie et est associé à une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). L'hyperalgésie liée à l'EN et l'hyperactivité de l'HPA sont diminuées par la prise de diazépam (Valium®), ce qui suggère que l'anxiété a joué un rôle majeur dans ces effets. L'administration de proglumide, antagoniste des récepteurs CCK-2/ 1 bloque l'hyperalgésie nocebo. ⁽¹⁷⁾

e) Les facteurs prédictifs

Certaines caractéristiques psychologiques semblent prédominer chez les patients présentant un EN comme :

- 1) anxiété, dépression, somatisation ⁽¹⁴⁾.
- 2) Les femmes semblent plus sujettes à cet effet que les hommes ^(18,19)
- 3) les patients ayant un modèle comportemental de type A selon l'auto-évaluation de Bortner (sujets plus agressifs et compétitifs) ⁽²⁰⁾.

L'identification des groupes à risque d'effet nocebo, permettrait d'optimiser le contexte thérapeutique en conséquence. ⁽⁴⁾

4) L'hypochondrie

➤ *Définition et généralités*

L'hypochondrie n'est pas une maladie mais un symptôme qui vient se surajouter à une pathologie névrotique ou psychotique.

Le livre « Les névroses » écrit par Pedinielli JL (psychologue clinicien) et Bertagne P. (psychiatre et psychothérapeute), définit deux formes d'hypochondrie :

- « *l'hypochondrie névrotique* : la crainte et la certitude d'être atteint d'une maladie grave. Les tentatives pour rassurer le sujet s'avèrent inefficaces. Cette croyance est associée à quelques manifestations typiques :
- Recherche de diagnostics et d'exams médicaux
- Recours à des médecins différents
- Plaintes douloureuses fréquentes avec sensation d'une douleur impossible à décrire
- Utilisation du langage médical (identification à la position médicale)
- Sentiment de ne pas être compris par les médecins
- Interprétations des manifestations corporelles banales comme signes de maladie. »

(21)

La pièce de Molière « Le malade imaginaire » (1673), illustre bien ce phénomène. En effet, le personnage d'Argan dans la pièce est un homme bien portant, ce qui ne l'empêche pas de se croire très malade. Il entre en fureur quand on lui dit qu'il se porte bien. Chaque mois, il additionne tous les médicaments qui lui ont été administrés. Il n'en a que vingt, le mois précédent il en avait trente-deux.

« *Je ne m'étonne pas, (dit-il avec douleur), si je ne me porte pas si bien ce mois-ci que l'autre. Je le dirai à Mr Purgon, afin qu'il mette ordre à cela.* »⁽²²⁾ (Cf. citation annexe 3)

- « *l'hypochondrie psychotique* : forme plus grave d'hypochondrie
 - Idées délirantes de transformation corporelle
 - Persécution de la part du médecin
 - Destruction du corps »

Le Président Daniel Paul Schreber, juriste allemand né en 1842, était atteint d'hypochondrie psychotique. D'ailleurs, il décrit l'histoire de son délire dans son autobiographie « *Mémoires d'un névropathe* ». ⁽²¹⁾

Du fait des symptômes présentés par ces patients, nous supposons qu'ils pourraient être sensibles à l'EN.

➤ *Le classement de l'hypochondrie (Cf. annexe 4)*

- *DSM 5 (diagnostic and statistical manual of mental disorders)*

L'hypochondrie est classée selon le DSM-5 dans les symptômes somatiques et troubles liés, et a comme nom « *illness anxiety disorders* » c'est-à-dire anxiété de santé.

Les critères diagnostics sont :

- Haut niveau d'anxiété au sujet de la santé, et l'individu est facilement alarmé par son état de santé personnel,
- Préoccupation d'avoir ou d'acquérir une maladie grave,
- Comportements excessifs liés à la santé, symptômes somatiques peu ou pas présents,
- Évitement,

- Durée des symptômes au moins 6 mois,
- Comportement non expliqué par une autre maladie mentale.

○ *L'ICD-11 (International Classification of Diseases 11ème édition)*

Les quatre principaux domaines de préoccupations, sont :

- Le dysfonctionnement et une mauvaise interprétation : **composante cognitive**
- La peur / anxiété : **composante affective**
- L'hyper vigilance aux symptômes physiques : **composante attentionnelle**
- L'évitement et des comportements répétitifs : **composante comportementale**

L'hypochondrie, selon l'ICD-11, se rapproche des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) et répond aux mêmes traitements (thérapie cognitive-comportementale et antidépresseurs sérotoninergiques). Elle est classée dans la catégorie OCRD (*Obsessive-compulsive and related disorders*), plutôt que dans les troubles somatoformes.

Dans l'ICD-11, l'hypochondrie a comme synonyme « *Illness anxiety disorder* » (anxiété de santé).

Elle est donc définie dans l'ICD-11 comme : « **une préoccupation persistante avec/ou crainte de la possibilité d'avoir ou de développer une ou plusieurs maladies graves, voire mortelles, accompagnée par de l'hyper vigilance et une mauvaise interprétation de signes ou de symptômes physiques, y compris des sensations normales ou banales, résultant à la fois à de l'évitement et de la recherche de réconfort auprès des médecins. Ce réconfort est souvent temporaire.** ⁽²³⁾

Pour autant, après une recherche dans la base de données PubMed, en utilisant les termes « Nocebo » et « Hypochondrie », aucune étude n'en ressort, ce qui suggère que le lien entre le terrain hypochondriaque et l'EN n'est pas établi.

Dans l'ICD-11, le terme *hypochondrie*, synonyme du terme « *illness anxiety disorder* » (anxiété de santé), est classé dans les troubles anxieux. Il est assez bien établi, d'après la littérature, que l'EN s'observe préférentiellement chez les sujets anxieux.

2. Diagnostic de l'EN

a) Cliniques : Symptômes fonctionnels

Les effets indésirables décrits par les patients présentant un EN sont la plupart du temps soit des symptômes liés à l'anxiété comme : *une tachycardie, une dyspnée ou des sueurs* ⁽²⁴⁾, soit des symptômes plus subjectifs : *nausées, démangeaisons, vertiges, douleurs abdominales, céphalées, malaises* ⁽⁶⁾.

b) Échelle du diagnostic

Pour l'instant, il n'y a pas d'échelle validée et reconnue internationalement pour diagnostiquer un EN. Cependant un questionnaire, construit par le CRPV de Grenoble et Mlle Sara Planes, lors de sa thèse de 2014, intitulée « *Effet nocebo : étude préliminaire descriptive chez des patients hospitalisés en néphrologie* », a été testé sur des patients du service de néphrologie à l'hôpital Nord de Grenoble.

Cette première mise en œuvre sur une petite série de sujets (35 patients) suggère que le score d'anxiété est le critère le plus significatif pour identifier les patients sensibles à l'EN.

Ce travail de thèse s'est intéressé à l'EN chez des patients, non plus hospitalisés, mais en ambulatoire. **L'objectif principal de ce travail est d'étudier si l'anxiété et la dépression sont des facteurs associés au risque de développer un EN chez des patients recrutés à l'officine.**

Le travail réalisé permet de comparer sur une population officinale, la performance d'échelle en devenir avec le score HAD, par rapport au contexte hospitalier.

II) Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle non interventionnelle réalisée au sein d'une officine de quartier, dans la commune de Val-de-Reuil entre décembre 2015 et mai 2016.

a) Les critères d'inclusions

Sont inclus : les patients adultes se présentant à l'officine dans la période de l'étude et prenant un traitement médicamenteux, chronique ou aigu, prescrit sur ordonnance.

b) Les critères d'exclusions

Sont exclus :

- ✓ les patients ne parlant pas Français
- ✓ les patients n'ayant pas d'ordonnance
- ✓ les patients de moins de 18 ans

c) Recueils des données

Lors de la dispensation de l'ordonnance, la stagiaire de 6^{ème} année proposait au patient de remplir un auto-questionnaire (annexe 1), dans un lieu confidentiel de la pharmacie. Si ce n'était pas possible, elle lui proposait de le remplir à domicile et de le ramener à la pharmacie.

Cet auto-questionnaire est celui développé par Sara Planes. Il comprend le score nocebo, l'auto-évaluation de Bortner et l'échelle *Hospital Anxiety and Depression (HAD)*.

Une fois le questionnaire récupéré par le personnel de la pharmacie, la stagiaire vérifie que tout est bien rempli. Si ce n'est pas le cas, elle rappelle le patient pour lui demander les réponses aux questions non remplies, en particulier la première question de la première partie (score nocebo) : « Comment qualifieriez-vous votre relation avec les médicaments ? 0, 1, 2 ou 3 points ~~selon les termes utilisés~~. ». La question n'étant pas toujours comprise par les patients, la stagiaire a proposé de simplement entourer **0, 1, 2, 3** sachant que :

- 0 = bonne relation avec le médicament
- 1 = relation moyenne avec le médicament
- 2 = mauvaise relation avec le médicament
- 3 = très mauvaise relation avec le médicament

Ceci s'est avéré plus simple que de leur demander de qualifier eux-mêmes leur relation avec le médicament de manière générale.

D'autre part, les EI avérés ou ressentis par les patients ainsi que les traitements potentiellement imputés sont recueillis oralement ou via le questionnaire. En effet, afin de recueillir les EI ressentis plus facilement, deux questions ont été rajoutées à la suite de la question 3 de la première partie (score nocebo) : « Ressentez-vous ou avez-vous senti des effets indésirables suite à la prise de médicaments ? » :

3.1 « Quels sont les effets indésirables ressentis ? »

3.2 « Avec quel(s) médicament(s) selon vous ? »

Une fois ces EI recueillis, un pharmacien (Lise Pelamatti) et un praticien (Céline Villier) du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble se sont prononcés séparément sur le mécanisme de survenue de ces effets et en particulier s'il était en relation avec un effet nocebo.

Le nombre de sujets nécessaires à inclure pour cette étude a été fixé à 80 patients minimum.

d) Composition de l'auto-questionnaire (trois parties)

1ère partie : le score nocebo (Annexe 1)

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

En attribuant à chaque question un score de 0 à 3 points selon les réponses, on établit un score de 0 à 27 points en additionnant les points. Ceci permet de classer les patients en 3 catégories :

- pas de sensibilité à l'effet nocebo si le score est ≤ 9 points
- EN possible si le score est compris entre 10 et 18 points
- sensibilité à l'EN si le score est ≥ 19 points

Ce classement a été fixé par le CRPV de Grenoble lors du travail de thèse de Sara Planes en 2014.

2ème partie : l'auto-évaluation de Bortner ⁽²⁵⁾ (Annexe 1)

L'auto-évaluation de Bortner contient 14 questions sur le comportement au quotidien des personnes et sur leur personnalité. Cette auto-évaluation permet de déterminer le comportement du patient en le classant soit dans le type A, soit dans le type B. Un comportement de type A correspond à un haut degré d'hostilité, de compétitivité, de hâte, de nervosité, d'impatience ; un comportement de type B, est plus détendu, voire coopératif.

Cette échelle a été utilisée par *Drici*, qui a montré que les personnes ayant un modèle comportemental de type A sont plus sujettes à l'EN ⁽²⁰⁾.

Le remplissage de l'auto-évaluation de Bortner fonctionne comme celui d'une échelle visuelle analogique pour la douleur. Les questions sont découpées en 24 segments avec B à gauche pour les items 13, 16, 18, 22, 23, 24, 25 et B à droite pour les items 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21. Pour calculer le score de Bortner, on compte les cases de gauche à droite jusqu'à la position de la croix faite par le patient. La croix montre où se place le patient entre les deux propositions.

Si le score est ≥ 190 points, on considérera que le patient a un comportement de type A.

Si le score est < 190 points, on considérera que le patient a un comportement de type B.

3ème partie : l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression*) ⁽²⁶⁾ (Annexe 1)

L'échelle HAD permet de dépister, en 14 questions, les troubles anxieux et dépressifs des patients. Parmi ces 14 questions, 7 évaluent les troubles anxieux et 7 les troubles dépressifs. 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:

- < 8 points \rightarrow pas d'état anxieux ou dépressif
- compris entre 8 et 10 points \rightarrow état anxieux ou dépressif douteux
- > 10 points \rightarrow état anxieux ou dépressif certain

L'utilisation de cette échelle est rapide, facile à utiliser et efficace pour évaluer la symptomatologie dépressive et anxieuse ainsi que sa sévérité.

e) Calcul du score total du profil de sensibilité à l'EN

Le score total du profil de sensibilité à l'EN est calculé en additionnant les résultats des 3 parties du questionnaire.

Tableau 1. Score total du profil de sensibilité à l'EN

| Questionnaire | Score nocebo | | | Auto-évaluation de Bortner | | Échelle HAD | | |
|---------------------------|--------------|-------|-----------|----------------------------|---|-------------|------|-----|
| | ≤ 9 | 10-18 | ≥ 19 | B | A | <8 | 8-10 | >10 |
| Résultat du questionnaire | | | | | | | | |
| Score correspondant | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |

Le score total du profil de sensibilité à l'EN peut être compris entre 0 et 7 :

- s'il est ≤ 2 , le patient n'a pas un profil de sensibilité à l'EN
- s'il est entre 3 et 5, le patient à un profil de sensibilité modérée à l'EN
- s'il est ≥ 6 , le patient à un profil de forte sensibilité à l'EN

f) Tests statistiques utilisés

Des tests de concordances (coefficient de kappa) ont été effectués entre :

- Le score total du profil de sensibilité à l'EN et les scores de l'échelle HAD.
- Le score total du profil de sensibilité à l'EN et l'avis des deux évaluateurs.
- L'avis de Céline Villier (CV) et l'avis de Lise Pelamatti (LP) sur le mécanisme des EI déclarés.
- L'avis de CV sur le mécanisme des EI déclarés et les scores de l'échelle HAD
- L'avis de LP sur le mécanisme des EI déclarés et les scores de l'échelle HAD
- Les 5 critères de jugements

Ces tests d'analyses statistiques ont été réalisés via le site <http://vassarstats.net/kappa.html> pour les concordances à 2 juges et le site <http://justusrandolph.net/kappa/> pour la concordance à 5 juges. Les représentations graphiques des données ont été effectuées via le logiciel Excel de Microsoft Office 2013.

III) Résultats

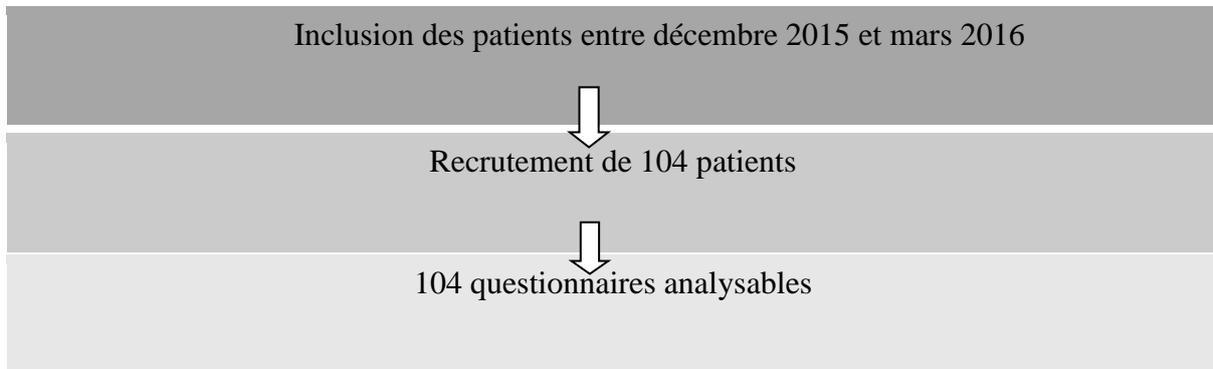


Figure 1. Logigramme des inclusions

1. Description de la population

Le panel des 104 patients recrutés, était composé de 34 % d’hommes et de 66 % de femmes. L’âge moyen étant de 62 ± 12 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 88 ans. Les patients disposaient tous d’une ordonnance.

2. 1^{ère} partie du questionnaire : score nocebo

Ce score nocebo est un indicateur important, permettant de savoir si le patient présente un risque de développer un EN.

- 83 % des patients ont un score nocebo ≤ 9 , c’est-à-dire qu’ils ont peu de risque de développer un EN.
- 17 % d’entre eux ont un score entre 10 et 18, ce qui signifie qu’ils ont donc un risque modéré de développer un EN.
- Aucun patient n’a de score ≥ 19 , c’est-à-dire, que personne n’a un fort risque de développer un EN chez les patients recrutés.

- ✓ *Concernant les questions 4 et 5 : Lisez-vous les notices des médicaments avant de débuter un traitement ? Et si vous lisez les notices des médicaments, quel est l'impact de cette lecture ?*

Le dépouillement de ces deux questions permet de calculer le pourcentage de personnes lisant les notices (cf. figure 2) ainsi que l'impact de leur lecture sur les patients (Cf. figure 3).

Parmi ceux qui lisent souvent les notices, 57 % d'entre eux sont inquiétés par son contenu.

En revanche, la majorité (58 %) de ceux qui lisent toujours les notices est rassurée.

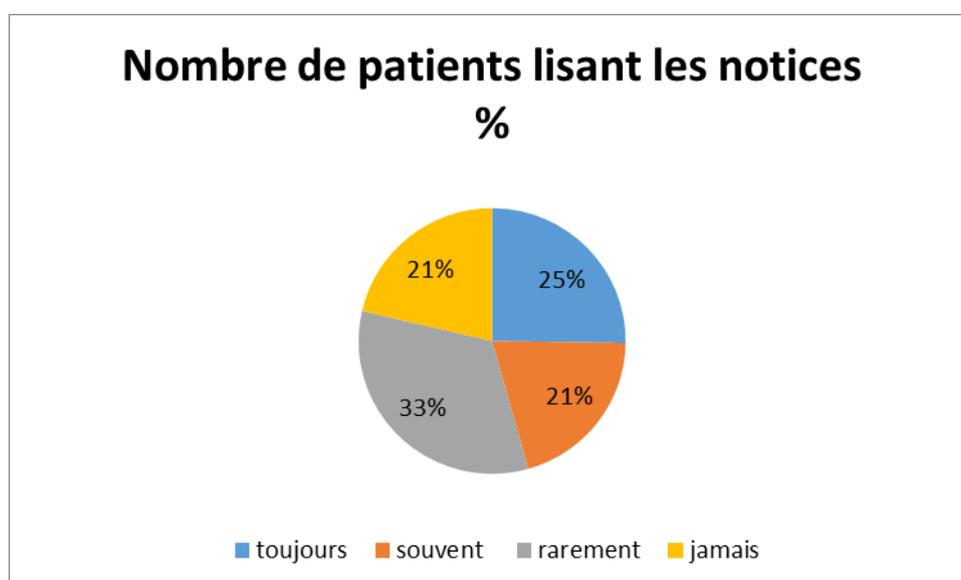


Figure 2. Lecture des notices par les patients (%) (Questions 4)

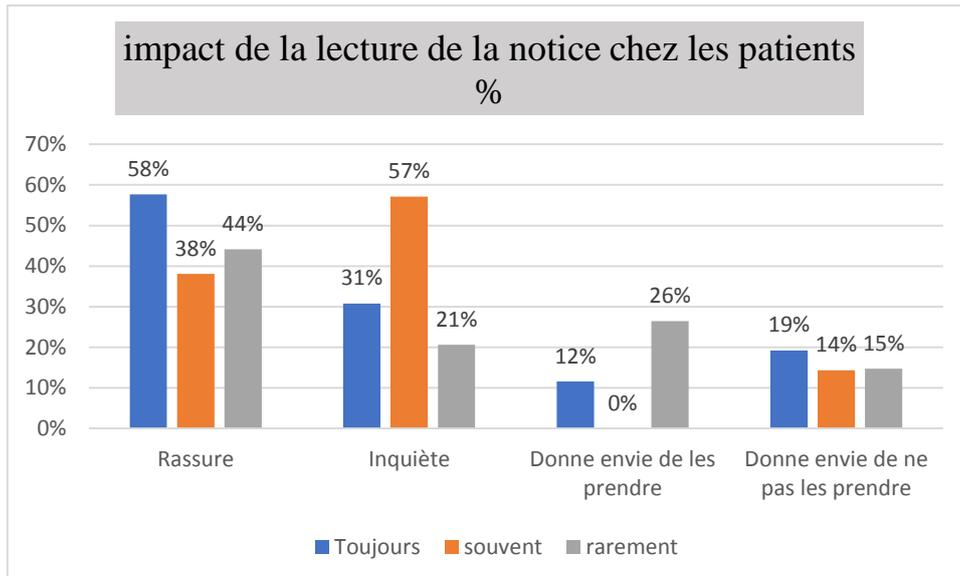


Figure 3. Impact de la lecture des notices chez les patients (%) (Question 5)

21% des patients recrutés ne lisent pas les notices des médicaments, entraînant un score nocebo peu important diminuant ainsi le risque d'EN chez ces patients.

✓ *Concernant la Question 7 : Consultez-vous Internet pour vous renseigner sur les médicaments avant de débuter un traitement ?*

D'après la figure 4, la majorité des patients recrutés (69 %) affirment ne jamais se renseigner sur Internet sur les médicaments.

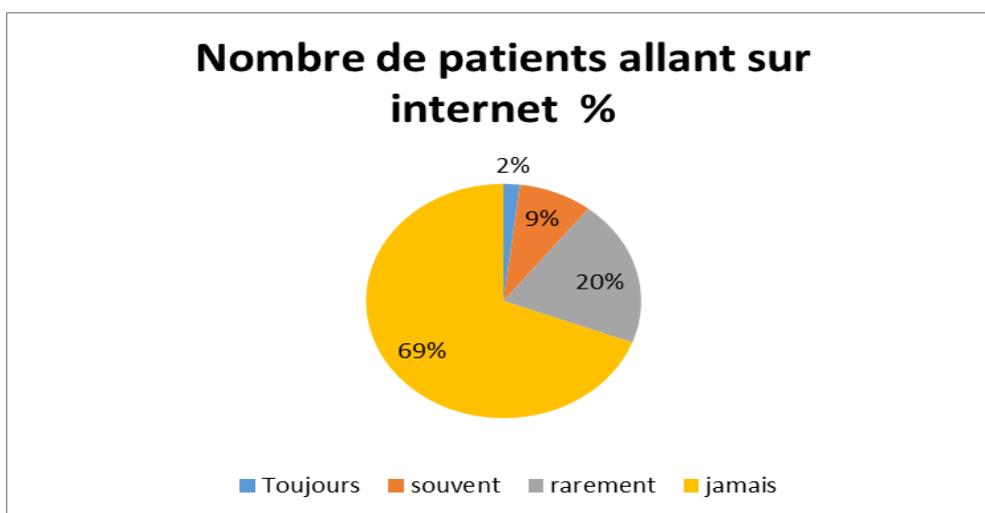


Figure 4. Consultation d'Internet par les patients pour se renseigner sur les traitements (%) (Question 7)

✓ Concernant la question 9 : *Faites-vous confiance à votre Pharmacien ?*

Globalement, selon la figure 5, 3 patients sur 4 en moyenne font confiance à leur pharmacien.

Seul 1 patient a répondu plutôt non.

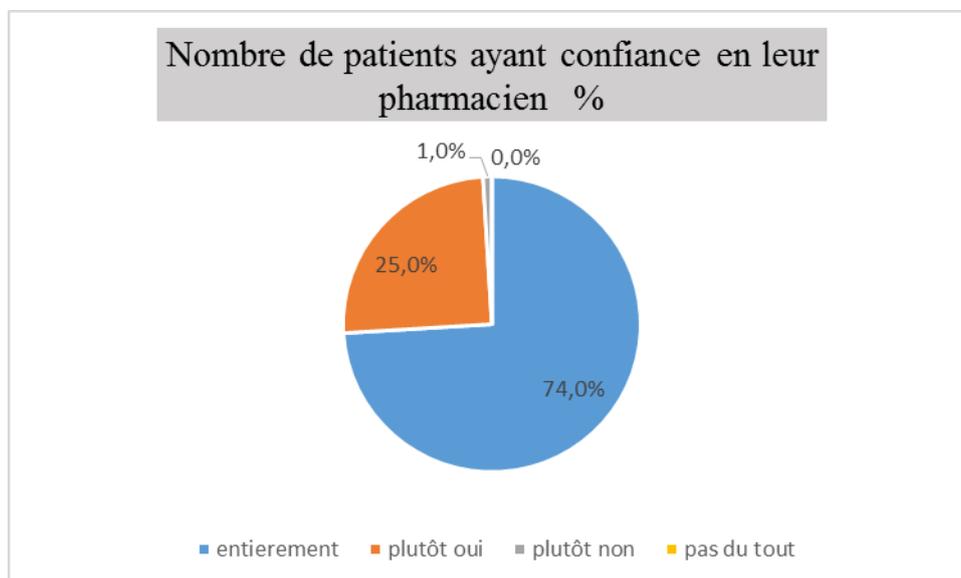


Figure 5. Faites-vous confiance à votre pharmacien (%) (Question 9)

Cette 1^{ère} partie du questionnaire (le score nocebo) fait ressortir plusieurs éléments. D'une part, on se rend compte que la plupart des patients recrutés ne consultent pas les sites **Internet** pour se renseigner sur les médicaments qui leur sont prescrits, et qu'ils font plutôt confiance à leur pharmacien.

D'autre part, les notices sont lues par un grand nombre de patients (79 %). Ceux qui lisent toujours les notices ont tendance à être rassurés par cette lecture (58 %) et ceux qui lisent souvent les notices ont plutôt tendance à être inquiets (57 %).

3. 2^{ème} partie du questionnaire : Auto-évaluation de Bortner

Ce score permet de cerner la personnalité du patient. Si celui-ci est de type A (haut degré d'hostilité, de compétitivité, de hâte, de nervosité, d'impatience), il augmente son score total de profil de sensibilité de 1 point. En revanche, si le patient est de type B (détendu,

coopératif...), son score total du profil de sensibilité n'augmente pas. Un patient est de type A s'il a un score ≥ 190 points et de type B si le score est <190 points.

Globalement les patients inclus dans cette étude sont de type B (95 %) et seulement 5 % sont de type A. La dispersion des scores de Bortner de nos 104 patients est représentée dans le graphe ci-dessous (figure 6).

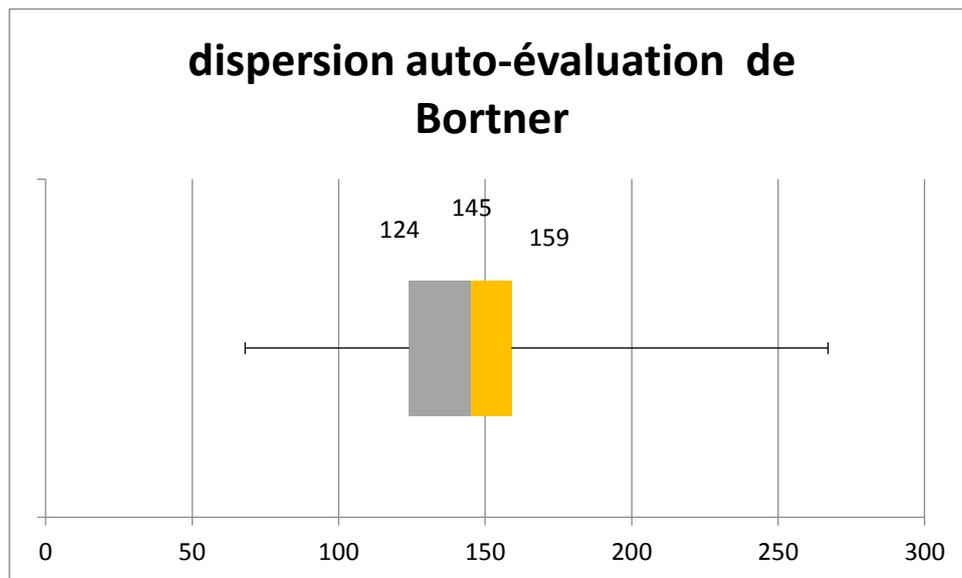


Figure 6. Dispersion de l'auto-évaluation de Bortner des 104 patients recrutés (box plot)

Le score minimum étant de 68 points et le score maximum de 267 points.

Entre ces deux scores se trouvent :

- Le 1^{er} quartile = 124 (en gris sur la figure 6)
- La médiane correspondant au 2^{ème} quartile = 145
- Le 3^{ème} quartile = 159 (en jaune sur la figure 6).

On voit que les 3 nombres sont en-dessous de 190, ce qui correspond bien au fait que la plupart des patients recrutés sont de type B et très peu de type A. Cette auto-évaluation fonctionne un peu comme l'échelle évaluant la douleur (EVA), elle n'a pas un impact important sur le score total du profil de sensibilité à l'EN car peu de patients sont de type A (5 %).

4. 3^{ème} partie du questionnaire : Échelle HAD

Cette échelle permet d'évaluer les versants anxiété et dépression du patient. Sept questions pour chaque versant sont utilisées. Si le score est :

- < 8 = pas d'anxiété ni de dépression
- Entre 8 et 10 = état d'anxiété ou de dépression douteux
- >10 = état d'anxiété ou de dépression avéré

✓ *Le versant anxiété*

Le score moyen chez les femmes est de $9,84 \pm 4$ points sachant qu'il y a 69 femmes dans les patients recrutés (soit 66% de femmes), soit un état anxieux douteux de manière globale. Le score moyen homme et femmes confondus est de 9.12 ± 4 points, soit un score entre 8 et 10 points, soit un état d'anxiété global douteux.

Le score moyen chez les hommes est de $7,71 \pm 3$ points, sachant qu'il y a 35 hommes dans les patients recrutés (soit 34% d'hommes). Globalement les hommes recrutés ne sont pas anxieux.

La distribution des scores par sexe est représentée dans la figure 7.

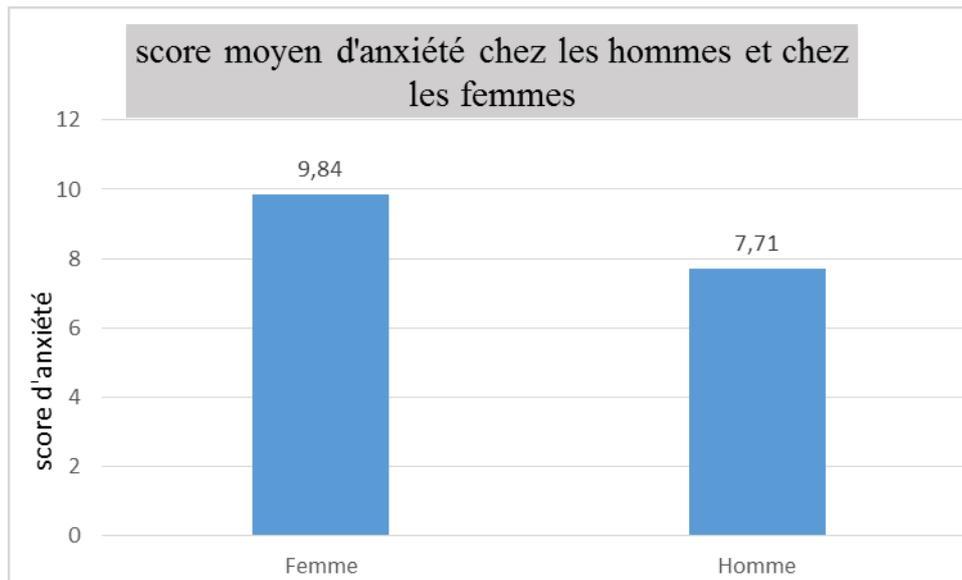


Figure 7. Score d'anxiété moyen chez les hommes et les femmes recrutés

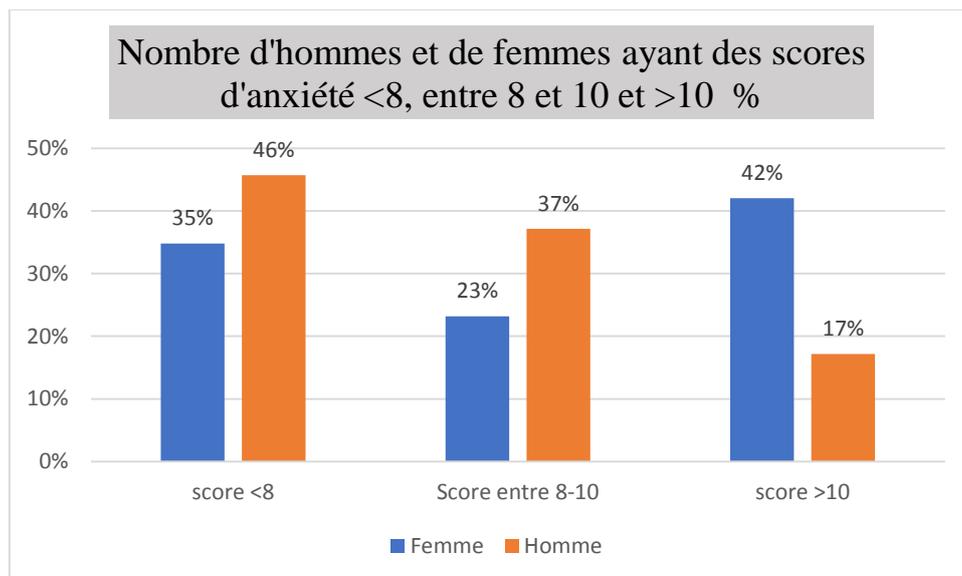


Figure 8. Nombre d'hommes et de femmes par tranche (%)

Si on considère le nombre d'hommes et de femmes selon leur score d'anxiété (cf. figure 8), on remarque que la plupart des hommes (46%) ont un score < 8, ce qui indique qu'il n'y a pas d'état d'anxiété et que le groupe de femmes le plus important se trouve dans la tranche >10, montrant un état d'anxiété avéré (42 %).

Cependant, on retrouve un pourcentage relativement important d'hommes dans la tranche entre 8 et 10, qui définit un état d'anxiété douteux (37 %).

✓ *Le versant dépression*

Tout comme l'anxiété, les scores moyens chez les hommes et les femmes ont été calculés. Celui-ci est de 5 ± 3 points chez les femmes et 5 ± 3 points également chez les hommes. De ce fait, le sexe n'a pas d'impact sur l'état dépressif, selon la figure 9. Le score moyen hommes et femmes confondus est de 5,04. Ce score moyen étant < 8 , montre que les patients n'ont globalement pas d'état dépressif.

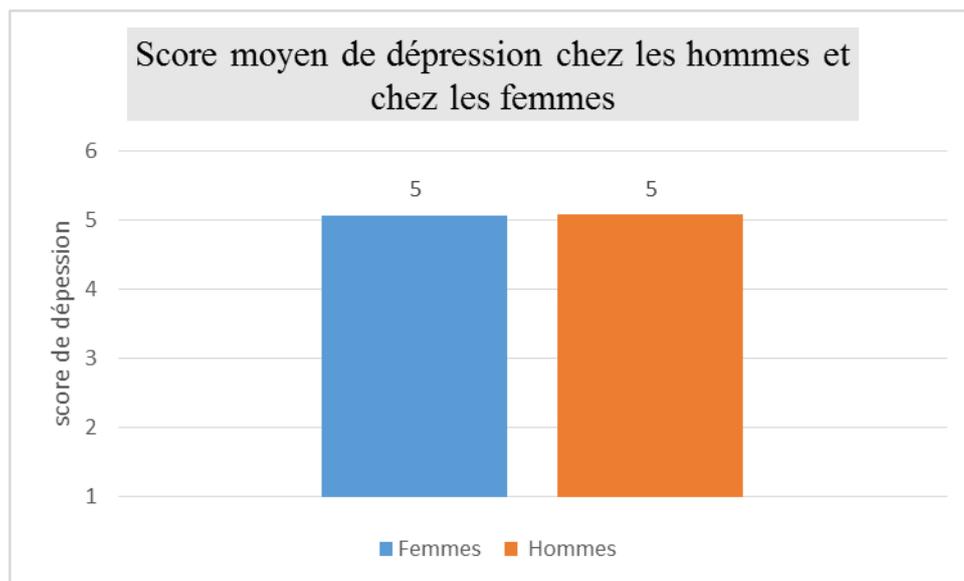


Figure 9. Score moyen de dépression chez les hommes et chez les femmes recrutées

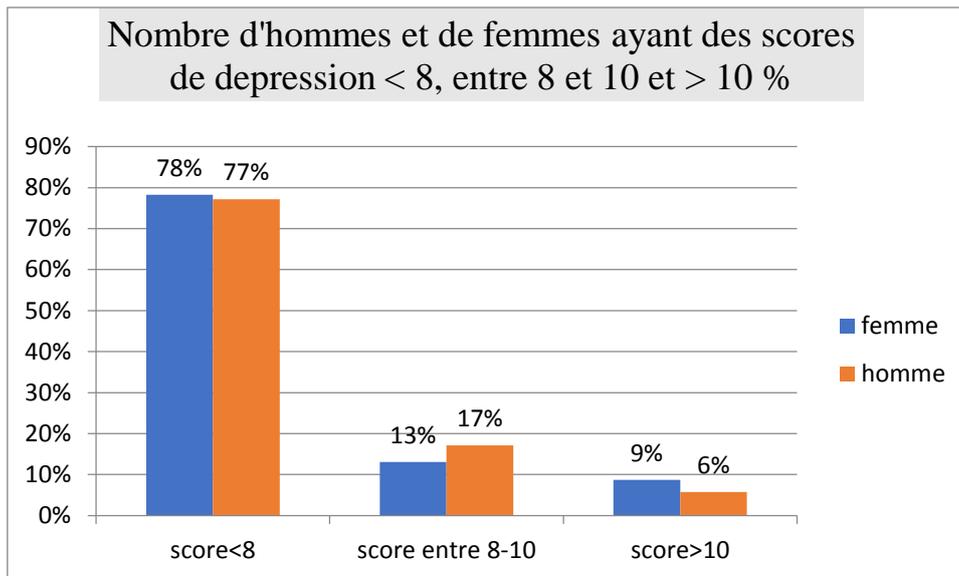


Figure 10. Nombre d'hommes et de femmes par tranche (%)

De même, si on regarde le nombre d'hommes et de femmes selon le score de dépression (figure 10), on remarque qu'il n'y a pas de différences significatives entre les hommes et les femmes pour le score dépression de l'échelle HAD. Le score moyen global de dépression (hommes et femmes confondus) est de 5.04 soit < 8 points (signifiant pas d'état dépressif de manière globale).

Le score moyen global d'anxiété (hommes et femmes confondus) est de 9,12 soit entre 8 et 10 points (signifiant état d'anxiété douteux sur la population recrutée). Il semblerait que les femmes soient un peu plus anxieuses que les hommes dans la mesure où le score moyen chez les femmes recrutées est de 9,8, soit un score entre 8 et 10 points (état d'anxiété douteux), alors que chez les hommes, ce score moyen est de 7,7, soit un score < 8 points (pas d'état d'anxiété).

5. Recueil des Effets Indésirables (EI)

Le détail des EI décrits par les patients est en annexe 2.

EI relevant ou non de l'effet placebo

58 patients (55,8 %) sur les 104 recrutés ont ressenti au moins un effet indésirable (EI).

On recense au total 90 EI sur la totalité des patients, soit 32 effets indésirables différents.

Dans le tableau II sont notés les principaux médicaments cités par les patients comme responsables des EI rapportés.

Tableau 2. Principaux médicaments cités par les patients

| <i>Médicaments (Classification ATC)</i> | <i>Nombre de citations</i> |
|--|----------------------------|
| AINS | 18 |
| Pénicilline +/- inhibiteur β -lactamase | 14 |
| Opioïdes et autres opioïdes (tramadol) | 9 |
| Antidiabétiques oraux | 7 |
| Génériques | 6 |
| Antihormones (Arimidex®, Femara®) | 6 |
| Dérivés iodés | 4 |
| Antihistaminique | 4 |
| Autres analgésiques et antipyrétiques (Ixprim®, Acupan®) | 4 |
| Corticoïdes (CTC) | 3 |

| | |
|--|---|
| Immunosuppresseurs sélectifs (Cellcept®, Afinitor®, Advagraf®) | 3 |
| Inhibiteur de l'Enzyme de conversion (IEC) | 2 |
| Fibrate (Lipanthyl®) | 2 |
| Dérivés benzodiazépines (Stilnox®) | 2 |
| Antigoutteux (Colchicine®) | 2 |

Dans le tableau 3 sont notés les effets indésirables les plus cités par les patients

Tableau 3. Principaux EI cités par les patients

| <i>EI (Classification MEDra)</i> | <i>Nombre de citations</i> |
|----------------------------------|----------------------------|
| Dermatite allergique | 18 |
| Nausées | 12 |
| Œdèmes | 8 |
| Douleurs abdominales hautes | 8 |
| Vertiges | 8 |
| Diarrhées | 5 |
| Troubles gastro-intestinaux | 5 |
| Toux | 3 |
| Arthralgie | 2 |
| Myalgie | 2 |

| | |
|--------------|---|
| Constipation | 2 |
| Sédation | 2 |

Comme l'étude se passe au sein d'une officine, la dispensation de génériques est automatique à l'exception de certains traitements pour lesquels la substitution n'est pas obligatoire. Les patients savent qu'ils prennent un générique et non le princeps. Par conséquent, 6 patients ont signalé des EI liés aux génériques (EI qu'ils n'ont jamais ressentis en prenant le princeps), soit 5,8 % des patients recrutés.

Dans le tableau 4 sont notés les médicaments génériques concernés et les effets indésirables associés.

Tableau 4. EI liés aux génériques chez les patients recrutés

| <i>Génériques</i> | <i>EI</i> | <i>Nombre de patients</i> |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Clopidogrel | douleurs abdominales hautes | 1 |
| Gabapentine | Vertiges, nausées | 1 |
| Gabapentine | migraines | 1 |
| Bisoprolol | nausées | 1 |
| Fluoxétine | aphasie, troubles de l'équilibre | 1 |
| Oméprazole | troubles gastro-intestinaux | 1 |

Les 2 pharmaciens (Céline Villier et Lise Pelamatti) ont donné leur avis sur le caractère nocebo ou non des EI. L'avis pouvait être : oui (EN suspecté), douteux (EN probable), ou non (EN exclu).

Dans le tableau 5 se trouvent le détail des patients sur lesquels les deux praticiens sont d'accord sur le fait qu'il y ait eu un EN. Sur les 104 patients recrutés, 9 ont ressenti un EN (8.6%), et 6 un probable EN (5.8 %), selon les deux évaluateurs.

Tableau 5. Patients ayant ressentis un EI et où les deux évaluateurs sont d'accord

| patient | avis CV | Avis LP | Score nocebo | Bortner | anxiété | dépression | score total du profil de sensibilité |
|---------|---------|---------|--------------|---------|---------|------------|--------------------------------------|
| 3 | oui | oui | 14 | 114 | 12 | 3 | 3 |
| 16 | douteux | douteux | 13 | 267 | 7 | 8 | 3 |
| 21 | oui | oui | 3 | 180 | 10 | 4 | 1 |
| 22 | oui | oui | 4 | 151 | 3 | 2 | 0 |
| 26 | oui | oui | 7 | 153 | 7 | 4 | 0 |
| 27 | oui | oui | 9 | 141 | 17 | 8 | 3 |
| 30 | douteux | douteux | 4 | 157 | 2 | 7 | 0 |
| 32 | douteux | douteux | 9 | 172 | 9 | 5 | 1 |
| 33 | douteux | douteux | 3 | 121 | 15 | 14 | 4 |
| 41 | oui | oui | 2 | 137 | 5 | 2 | 0 |
| 49 | oui | oui | 16 | 139 | 14 | 1 | 3 |
| 73 | oui | oui | 5 | 158 | 7 | 3 | 0 |
| 94 | oui | oui | 12 | 148 | 16 | 7 | 3 |
| 98 | douteux | douteux | 11 | 165 | 10 | 3 | 2 |
| 99 | douteux | douteux | 7 | 152 | 4 | 0 | 0 |

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

Aucun patient n'a un score total ≥ 6 , c'est-à-dire qu'aucun des patients recrutés n'a un profil de forte sensibilité à l'EN.

La dispersion des scores totaux du profil de sensibilité à l'EN est représentée dans la figure 11.

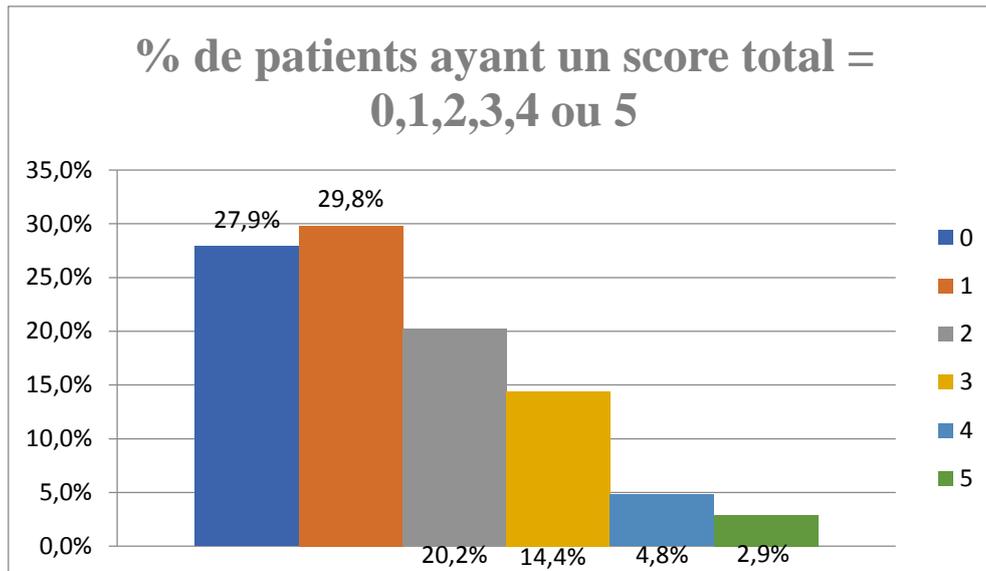


Figure 11. Score total du profil de sensibilité à l'EN

7. Comparaison du score total du profil de sensibilité à l'EN au score de l'échelle HAD et aux avis des pharmaciens

Dans le tableau 6 sont présentés les scores kappa obtenus entre :

- Les 5 critères de jugement
- Les 2 évaluateurs
- Score total/ anxiété
- score total/dépression
- Avis CV/ Score total
- Avis CV/ anxiété
- Avis LP/ Score total
- Avis LP/ Anxiété

Tableau 6. Tests de concordances Kappa entre les différents juges

| Concordance | Kappa | Accord |
|----------------------------------|--------------|--------------------|
| entre les 5 juges | 0,10 | très faible |
| entres 2 évaluateurs | 0,812 | Excellent |
| score total/anxiété | 0,177 | très faible |
| score total/dépression | 0,544 | Moyen |
| Score total/score nocebo* | 0,444 | Moyen |
| Avis CV/ Score total | 0,096 | très faible |
| Avis CV/Anxiété | - 0,018 | pas de concordance |
| Avis CV/ Score nocebo* | 0,055 | très faible |
| Avis LP/ Score total | 0,089 | très faible |
| Avis LP/Anxiété | 0,010 | très faible |
| Avis LP/ Score nocebo* | 0,088 | très faible |

En plus des 5 critères de jugements (anxiété, dépression, avis CV et LP et score total du profil de sensibilité à l'EN), ont été effectués des tests de concordance kappa :

- entre le score nocebo (1^{ère} partie du questionnaire) et le score total du profil de sensibilité à l'EN.
- entre le score nocebo et les deux avis.

Un accord moyen est retrouvé avec le score total du profil de sensibilité à l'EN, et **un accord très faible avec les deux avis.**

Ce sont donc **le score nocebo et le score de dépression (calculé par l'échelle HAD)** qui concordent le mieux avec **le score total du profil de sensibilité à l'EN.**

Afin de calculer la sensibilité et la spécificité du questionnaire utilisé pour recruter les patients, en fonction de l'avis des évaluateurs, nous avons classé les patients en deux groupes, **selon qu'ils aient ou non présenté un EN.**

Nous avons utilisé les patients pour lesquels les deux évaluateurs étaient d'accord sur le fait qu'il y ait ou non un EN (50 patients en tout).

Dans un second temps, nous avons classé les patients selon leur score total du profil de

sensibilité à l'EN en deux groupes (car il n'y a pas de patient ≥ 6 , c'est-à-dire, à fort risque de développer un EN) :

- Si score total du profil de sensibilité à l'EN ≥ 3 , alors les patients seront classés en positif
- Si score total du profil de sensibilité à l'EN ≤ 2 , alors les patients seront classés en négatif

Tableau 7. Classement des patients en positif et négatif en fonction du score total du profil de sensibilité à l'EN

| | Nocebo | Pas nocebo |
|--|--------------------|---------------------|
| Score total ≥ 3 | 6 (vrais positifs) | 6 (faux positifs) |
| Score Total ≤ 2 | 9 (faux négatifs) | 29 (vrais négatifs) |

La sensibilité est la probabilité que le score total du profil de sensibilité à l'EN soit positif (≥ 3) quand le patient a présenté un EN. **Ici, elle est égale à 40 %.** **La spécificité** est la probabilité que le score total du profil de sensibilité à l'EN soit négatif (≤ 2) quand le patient n'a pas présenté d'EN. **Ici, elle est égale à 83 %.** En conclusion, le questionnaire est peu sensible mais a une bonne spécificité.

La **Valeur prédictive positive (VPP)** est égale à 50 %.

La **valeur prédictive négative (VPN)** est égale à 76 %.

IV) Discussion

1. Analyse du questionnaire

À ce questionnaire déjà fourni, nous avons ajouté 2 questions importantes dans la première partie (**score nocebo**) puisque le recueil d'EI est indispensable pour savoir s'il y a ou non présence d'EN.

- « si vous avez déjà ressenti des EI suite à la prise de médicaments, lesquels ? »

- « Avec quel(s) médicament(s) selon vous ? ».

Ces deux questions ont été mises à la suite de la question 3 de la première partie :

« Ressentez-vous ou avez-vous ressenti des EI suite à la prise de médicaments ? ». (cf. annexe 1, première partie).

Le recueil d'EI fut ainsi plus facile. En effet, sans celles-ci, les patients remplissaient le questionnaire, mais ne citaient jamais les EI ressentis et encore moins les médicaments imputés selon eux.

De plus, la question 1 de la première partie n'était en général pas très bien comprise par les patients. Souvent il n'y avait aucune réponse à cette question. Le plus simple était que les patients aient seulement à entourer 0, 1, 2 ou 3, sachant que :

0 = bonne relation, 1 = moyenne, 2 = mauvaise 3 = très mauvaise relation avec le médicament.

Cette méthode fut utilisée lors du recueil de données, évitant ainsi de rappeler les personnes à posteriori pour obtenir une réponse.

Le score de cette première partie (score nocebo), fait partie de ceux qui concordent le mieux avec le score total du profil de sensibilité à l'EN.

Pour la seconde partie (l'auto-évaluation de Bortner), la majorité des patients est de type B. Cela n'augmente donc pas le score total du profil de sensibilité à l'EN des patients. Par conséquent, comme il y a peu de patients de type A, il y a peu d'impact sur le score total du profil de sensibilité à l'EN.

Le score dépression de **la troisième partie (l'échelle HAD),** fait aussi partie de ceux qui concordent le plus avec le score total du profil de sensibilité à l'EN, contrairement au score anxiété de cette même partie qui, d'après les résultats obtenus lors de cette étude, a une très faible concordance avec le score total du profil de sensibilité à l'EN.

Le score total du profil de sensibilité à l'EN dépend plus du score nocebo (1^{ère} partie du questionnaire) et du score dépression (troisième partie : Échelle HAD).

2. Recueil des effets indésirables

Cette thèse faisant suite à celle réalisée par Mlle Planes Sara, permet la comparaison de l'évaluation de l'EN entre l'hôpital et l'officine de ville. Dans le cadre de sa thèse, Mlle Planes a évalué l'EN dans le service de Néphrologie avec 35 patients. Les résultats qui en sont ressortis ont montré que les patients ayant eu un EN concordaient avec les scores d'anxiété et les scores totaux du profil de sensibilité à l'EN. ⁽⁸⁾.

Dans le cadre de l'officine, la concordance entre les scores totaux du profil de sensibilité à l'EN et l'avis des 2 évaluateurs est très faible ainsi que la concordance entre l'avis des 2 évaluateurs et les scores d'anxiété (échelle HAD).

Ces concordances, très faibles, entraînent une faible fiabilité de la méthode (40 %). Pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité du questionnaire nous avons pris comme « *gold standard* » les patients pour lesquels les deux évaluateurs étaient d'accord sur le fait que les patients aient un EN ou pas, c'est-à-dire 50 patients en tout.

Le test de concordance kappa entre les deux évaluateurs étant excellent, il est logique que les deux avis aient des tests de concordances kappa très faibles avec les scores totaux du profil de sensibilité à l'EN et les scores d'anxiété.

Un score kappa global a été calculé entre les 5 critères de jugements (Anxiété, dépression, score total du profil de sensibilité à l'EN, avis LP, Avis CV), et celui-ci est également très faible. En effet, dans la mesure où les concordances entre les différents critères de jugements sont globalement très faibles (sauf celles entre les deux évaluateurs et celles entre dépression et score total), il est normal qu'on retrouve un score kappa global très faible.

5,8 % des patients recrutés ont ressenti des effets indésirables liés aux génériques. Ce pourcentage n'est pas très important si on tient compte du nombre de génériques délivrés en officine. La plupart des patients recrutés prennent le générique sauf quelques cas où le terme « non substituable » est dûment notifié sur les ordonnances suite à une inefficacité ou à des EI ressentis avec le générique.

Il est manifestement plus difficile de démontrer que l'anxiété et la dépression sont des facteurs associés aux risques de survenue d'EN chez les patients en officine, et ce, malgré un échantillonnage plus grand (104 patients en officine de ville) que celui de Mlle Planes (35 patients hospitalisés en Néphrologie au CHU).

Ceci peut s'expliquer de différentes manières :

- Dans un premier temps, l'anxiété en officine est moins importante étant donné que les patients sont interrogés dans un contexte externe et non d'hospitalisation. En effet, dans le cadre de l'hospitalisation, l'anxiété augmente car il y a un contexte de gravité plus important qu'en ville.

Par ailleurs, les patients recrutés au sein de l'officine sont en principe globalement en meilleure santé qu'à l'hôpital, diminuant ainsi l'incidence de l'anxiété.

Il est possible, cependant, que certains patients se sentent mieux pris en charge à l'hôpital du fait de la proximité du personnel soignant.

- Dans un second temps, il est possible que les patients, mis devant le type de questionnaire qu'ils ont à remplir, aient sous-estimé leurs réponses volontairement. En particulier la troisième partie (échelle HAD). Nous n'avons que la parole des patients pour faire les statistiques.
- La moyenne d'âge des patients recrutés est de 62 ans. La majorité des patients est fidèle à un pharmacien choisi ou de proximité et a globalement confiance en lui. Cette tranche d'âge ne recherche pas forcément dans les médias d'autres informations sur les traitements prescrits. Ces facteurs peuvent diminuer leur anxiété. La consultation

d'Internet par les patients recrutés est faible. En effet, 69 % des patients ne vont jamais sur Internet pour se renseigner sur les médicaments.

3. Limites de l'étude

On peut identifier 4 limites diminuant la puissance de cette étude :

✓ D'une part, on n'a que la parole des patients pour pouvoir établir des statistiques.

Par exemple, pour la troisième partie (échelle HAD), les patients connaissent le but de cette échelle et il est possible qu'ils sous-estiment leurs scores d'anxiété et de dépression. Ce qui a un impact sur les résultats obtenus.

✓ D'autre part, cet échantillon de 104 patients, reste modeste pour une étude de ce type.

Il serait intéressant d'évaluer l'EN sur un plus grand nombre de patients afin d'obtenir une meilleure puissance statistique.

✓ Par ailleurs, les termes utilisés par les patients pour le recueil des EI, sont peut-être inexacts.

N'ayant pas accès aux dossiers médicaux des patients, nous ne pouvons pas nous fier à la précision des EI qui nous sont rapportés. Avec le dossier médical, on aurait plus d'informations sur la clinique et le mécanisme de l'effet indésirable considéré (plus fiable que les dires du patient).

De plus, ceux qui n'ont rien déclaré comme EI ont peut-être simplement oublié qu'ils en ont ressentis, ceci est un biais de mémorisation.

- ✓ Enfin, dans notre étude, les EI recueillis peuvent être survenus il y a longtemps et l'échelle HAD est évaluée à distance de l'EI. De plus, l'échelle HAD peut aussi avoir été modifiée par l'EI lui-même, ce qui peut entraîner des biais.

4. Stratégie pour limiter la survenue d'EN

- *Se concentrer sur la tolérance :*

L'information sur la fréquence des événements indésirables possibles, peut être formulée de manière soit positive (« la grande majorité des patients tolère ce traitement très bien ») soit négative (« 5% des patients rapportent ...»).

- *Autoriser la non-information :*

Avant la prescription d'un médicament, on demande si le patient accepte de ne recevoir aucune information sur des EI bénins. Il doit, cependant, être informé sur les EI graves et/ou irréversibles. « Voulez-vous que je vous informe de ces effets indésirables ou non ? »

- *L'éducation du patient:*

4 études sur des patients souffrant de douleurs chroniques montrent que les conseils d'un pharmacien sur le traitement de la douleur, réduit le nombre d'effets secondaires des médicaments.

Le pharmacien aurait un rôle à jouer pour limiter la survenue d'EN chez les patients comme n'importe quel autre professionnel de santé. ⁽²⁾

- *la consultation pharmaceutique*

Le pharmacien doit assurer l'efficacité et l'innocuité des traitements pris par les patients. Pour cela, une approche systématique est préconisée, celle des soins pharmaceutiques. Selon l'ordre des pharmaciens du Québec, les soins pharmaceutiques se définissent comme : « l'ensemble des actes et des services que le pharmacien doit procurer à un patient

afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmaco thérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative »⁽²⁷⁾

Le pharmacien doit communiquer efficacement au patient les informations sur son traitement et lui en faciliter la prise.

Les objectifs de la consultation pharmaceutique :

- Échange d'informations satisfaisantes entre le pharmacien et son patient concernant un nouveau médicament, un renouvellement d'ordonnance, conseil sur un médicament en vente libre.
- S'assurer que le patient comprenne l'utilisation du produit (aérosols, patches transdermiques...), leurs effets bénéfiques et EI principaux.
- Prévenir la non adhérence thérapeutique du patient au traitement.
- Résoudre les problèmes pharmaco-thérapeutiques (médicament complexe à utiliser...).

Pour résoudre un problème, il est important d'avoir des compétences interpersonnelles de communication, puis maîtriser des outils de communication (*écoute active, empathie, respect, formuler des questions ouvertes, adapter son niveau de langage, reformulation*).

L'approche de soins thérapeutiques permet au patient de prendre des décisions concernant sa santé à partir des informations que lui fournit le pharmacien. L'intervention du pharmacien amène le patient à assumer un rôle actif dans son traitement.⁽¹⁵⁾

La manière de communiquer avec les patients ainsi que la communication interprofessionnelle est importante pour prévenir les risques de survenue d'EN.

Est-il légitime d'exprimer un droit du patient de ne pas connaître les complications et EI des procédures médicales et des médicaments ? Cela doit-il être respecté par les médecins ?

THESE SOUTENUE PAR : Lise PELAMATTI

TITRE :
EVALUATION DE L'EFFET NOCEBO : ETUDE DESCRIPTIVE EN OFFICINE DE VILLE

CONCLUSION :

L'effet nocebo (EN) est défini comme l'apparition de symptômes induits par un traitement actif ou non, causés par les attentes négatives du patient du fait des informations données par les professionnels de santé, les médias, la lecture des notices ou de toute communication de l'entourage, et des expériences passées avec des produits similaires. Les personnes ayant des troubles anxieux ou dépressifs, ainsi que le sexe féminin, exacerbent l'EN, selon la littérature actuelle.

Afin d'évaluer l'effet nocebo sur une population officinale, nous avons utilisé un questionnaire contenant trois parties : score nocebo ; auto-évaluation de Bortner ; l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD), évaluant l'anxiété et la dépression. L'ensemble des trois parties nous a permis de calculer un score total du profil de sensibilité à l'EN.

Au final, 104 patients ont été inclus dans l'étude. L'analyse des résultats n'a pas permis de faire le lien entre l'anxiété et la survenue d'effet nocebo en officine, contrairement à un précédent travail réalisé à l'hôpital. En effet, les scores d'anxiété ne sont pas plus élevés chez les patients ayant ressentis un EN que chez ceux n'en ayant pas ressentis. Des tests de concordances kappa ont été effectués entre cinq critères de jugements (anxiété, dépression, score totaux du profil de sensibilité à l'EN, les avis des deux évaluateurs, Céline Villier et Lise Pelamatti). Ces tests montrent d'une part, un accord excellent entre les deux évaluateurs concernant la survenue ou non d'EN chez les patients ayant déclarés des EI, et d'autre part, un accord très faible entre les scores d'anxiété calculés via l'échelle HAD et les avis des deux évaluateurs.

Les limites de cette étude sont, premièrement, qu'on n'a que la parole des patients pour pouvoir établir des statistiques et que les termes utilisés par ceux-ci pour le recueil des EI, sont peut-être

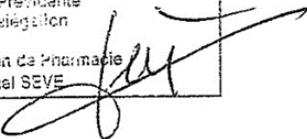
inexacts, n'ayant pas accès aux dossiers médicaux en officine. Deuxièmement, cet échantillon de 104 patients, reste modeste pour une étude de ce type.

Afin de limiter la survenue d'EN et d'augmenter l'adhérence thérapeutique des patients aux traitements prescrits, il serait intéressant de travailler sur la communication professionnels de santé/patients, ainsi que la communication entre les professionnels de santé pour améliorer la prise en charge et le bien-être des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN

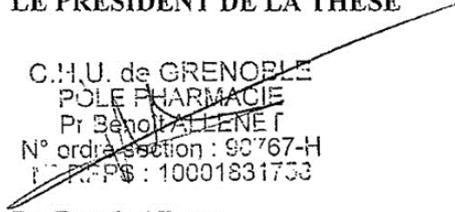
Pour la Présidente
Déléguée
Le Doyen de Pharmacie
Michel SEVE



Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr. Benoit ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° PPS : 10001831733



Pr. Benoit Allenet

VI) 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. Winfried Häuser, Ernil Hansen, Paul Enck. Nocebo Phenomena in Medicine. *Deutsches Ärzteblatt International.* 201; 109:459-465
3. Lemoine, Patrick (2011). *le mystère du nocebo.* Paris : Odile Jacob. 267p
4. Andrew Symon, Brian Williams, Qadir A. Adelasoye & Helen Cheyne. Nocebo and the potential harm of 'high risk' labelling: a scoping review. *Journal of Advanced Nursing.* 2015 Jan 2 ; 71 : 1518–1529
5. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World.* 1961 Sep; 95:203-5
6. Liccardi GI, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, D'Amato M, D'Amato G, Canonica GW, Passalacqua G. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.* 2004;14 :104-107
7. S. Elsenbruch, J. Schmid, M. Bäsler, E. Cesko, M. Schedlowski and S. Benson. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain: an experimental pilot study in healthy women. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012 ; 24 :914-e460

8. planès, « Effet nocebo : étude préliminaire descriptive chez des patients hospitalisés en néphrologie », thèse d'exercice de pharmacie, Mme Villier Celine, Grenoble, Université Joseph Fourier, 2014 »
9. 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.
10. 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):17-18.
11. Benedetti F. Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012 Jun; 5(3):97-103.
12. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012 Jun; 520(2):140-8.
13. 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.
14. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002 Feb 6; 287(5):622-7.
15. richard claudé ,Lussier MT(2005).la communication professionnelle en santé.Quebec :renouveau pedagogic INC.823P.

16. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of placebo hyperalgesia by the cholecystinin antagonist proglumide. *Pain*. 1997;71(2):135-40.

17. Fabrizio Benedetti, Martina Amanzio, Sergio Vighetti , and Giovanni Asteggiano. *The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect. The Journal of Neuroscience*. 15 Nov 2006 ;26 :12014-12022

18. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, et al. Gender and the placebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res*. 2009 Apr; 66(4):323-8.

19. 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.

20. Drici M-D, Raybaud F, Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the placebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39(2):204-6.

21. Pedinielli Jean-Louis, Bertagne pascale (2014). *les névroses*. Paris : Amand Colin. P119-120.

22. Daniel Bonnefon. *Les écrivains célèbres de la France, ou Histoire de la littérature française depuis l'origine de la langue jusqu'au XIXe siècle (7e éd.)*, 1895, Paris, Librairie Fischbacher

23. Odile A. van den Heuvel, David Veale, Dan J. Stein. *Hypochondriasis: considerations for ICD-11*. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011;36 : S21–S27
24. Williams JB, Sade RM, D'Amico TA. *Framing for success: nocebo effects in thoracic surgery*. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jan; 95(1):9-11.
25. Bortner RW. *A short rating scale as a potential measure of pattern A behavior*. *J Chronic Dis*. 1969 Jul;22(2):87-91.
26. Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale*. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun; 67(6):361-70.
27. Martel, J. (1996). « *Les soins pharmaceutiques : le concept* », *Québec Pharmacie*, vol.43, n°9, p.909-911.
28. Rouault, Christophe (2013). *Confession d'un Hypochondriaque*. Paris : Michalon. 252P.
29. De lafforest, Roger (1989). *l'Effet Nocebo*. Paris : Robert Laffont. 217P.
30. France Haour, « *mécanisme de l'effet placebo et du conditionnement, données neurobiologique chez l'homme et l'animal* », <www.ipubli.inserm.fr>, 2005.
31. Jules romain (1972). *Knock*. Paris. Gallimard. 118p.
32. Molière (1963); *Le malade imaginaire*. Paris: Bordas. 127p.

VII) Annexes

Annexe 1 : Questionnaire Patient

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 : score nocebo

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 ?

3.1. Quels sont les EI ressentis ?

Oui avec tous les médicaments *3 points*

Souvent *2 points*

Rarement *1 point*

Jamais *0 point*

3.2. Avec quel(s) médicament(s) selon vous ?

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*

6. Si lire la notice des médicaments vous inquiète ou vous donne envie de ne pas les prendre :
- Vous les prenez quand même car le médecin vous a dit que c'était important *0 point*
 - Vous les prenez quand même car ne pas les prendre pourrait avoir des conséquences graves *0 point*
 - Il vous est arrivé de ne pas les prendre mais d'en informer votre médecin *1 point*
 - Il vous est arrivé de ne pas les prendre et de ne pas en informer votre médecin *2 points*
7. Consultez-vous Internet pour vous renseigner sur les médicaments avant de débuter un traitement?
- Toujours *3 points*
 - Souvent *2 points*
 - Rarement *1 point*
 - Jamais *0 point*
8. Faites-vous confiance à votre médecin?
- Entièrement *3 0 point*
 - Plutôt oui *1 point*
 - Plutôt non *2 points*
 - Pas du tout *3 points*
9. Faites-vous confiance à votre pharmacien ?
- Entièrement *0 point*
 - Plutôt oui *1 point*
 - Plutôt non *2 points*
 - Pas du tout *3 points*
10. Concernant les effets indésirables, trouvez-vous que les médecins et pharmaciens vous en parlent : ~~*pas de score, à corrélér au questionnaire soignant*~~
- Juste ce qu'il faut
 - Trop
 - Pas assez
11. Concernant les effets indésirables, préféreriez-vous : ~~*pas de score, à corrélér au questionnaire soignant*~~
- Savoir tous les effets indésirables possibles avec les médicaments que vous prenez
 - Savoir seulement les effets indésirables les plus graves
 - Savoir seulement les effets indésirables les plus fréquents
 - Ne rien savoir

Deuxième partie : auto-évaluation de Bortner

Mettre une croix sur l'échelle à l'endroit qui vous définit le mieux entre les deux propositions.

| | | |
|---|--|---|
| A | | B |
|---|--|---|

12. Jamais en retard.

Ne prête pas grande attention à être exact aux rendez-vous.

| | | |
|---|--|---|
| B | | A |
|---|--|---|

12. N'a guère l'esprit de lutte. N'est guère combattif.

Esprit de lutte très développé. Est très combattif.

| | | |
|---|--|---|
| A | | B |
|---|--|---|

14. N'attend pas que les autres aient fini d'exprimer ce qu'ils veulent dire (coupe ses interlocuteurs, achève les phrases pour eux).

Bon auditeur : s'applique à écouter les autres jusqu'au bout.

| | | |
|---|--|---|
| A | | B |
|---|--|---|

15. Toujours pressé

Ne se sent jamais pressé même sous la pression de l'entourage ou des événements.

| | | |
|---|--|---|
| B | | A |
|---|--|---|

16. Sait attendre patiemment.

Impatient lorsqu'il doit attendre.

| | | |
|---|--|---|
| A | | B |
|---|--|---|

17. Met tout en œuvre pour attendre un but, s'engage à fond dans une tâche.

Prend les choses comme elles viennent, insouciant.

| | | |
|---|--|---|
| B | | A |
|---|--|---|

18. Fait une chose à la fois

Pense toujours à ce qu'il va falloir faire ensuite, Essaie de faire plusieurs choses à la fois.

| | | |
|---|---|---|
| A | | B |
| | 19. Energique et vigoureux en parlant (peut frapper du poing sur la table pour appuyer paroles. | Lent, pondéré, circonspect dans sa façon de s'exprimer. |

| | | |
|---|---|--|
| A | | B |
| | 20. Veut que ses qualités de bon travailleur soient reconnues les autres. | Uniquement soucieux d'être content de lui quoique les autres puissent en penser. |

| | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------|
| 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 situation. | Ambitieux de progresser plus haut dans l'échelle sociale. |

Troisième partie : Échelle HAD

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 2 : Caractéristiques des patients recrutés

| patients | Age | Sexe | Classement MEDra | Classement ATC | Score total du profil | Sensibilité à l'EN |
|----------|-----|------|--|--|-----------------------|---------------------|
| 1 | 64 | F | candidose buccale | Macrolide | 0 | pas de sensibilité |
| 2 | 63 | H | paresthésie, sensation de brûlure/toux | Inh.Calcineurine/Immunosupresseur sélectif/ sartan | 0 | pas de sensibilité |
| 3 | 66 | F | dermatite allergique | pénicilline/antalgique/AINS/dérivé iode/anti-H1/anesthésique | 3 | sensibilité modérée |
| 4 | 24 | F | douleurs abdominales hautes/ diarrhées | pénicilline/AINS | 0 | pas de sensibilité |
| 5 | 60 | F | | | 5 | sensibilité modérée |
| 6 | 69 | F | | | 3 | sensibilité modérée |
| 7 | 58 | H | | | 0 | pas de sensibilité |
| 8 | 60 | F | douleurs abdominales hautes | AINS | 1 | pas de sensibilité |
| 9 | 57 | F | rash | Autre AINS antirhumatismaux | 5 | sensibilité modérée |
| 10 | 77 | F | RAS | | 1 | pas de sensibilité |
| 11 | 22 | F | vertiges/nausées | autre opioïde/pénicilline | 0 | pas de sensibilité |
| 12 | 21 | F | asthénie/ prise de poids | Anti-H1 | 1 | pas de sensibilité |
| 13 | 52 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 14 | 55 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 15 | 61 | H | vertiges/nausées | biguanide | 2 | pas de sensibilité |
| 16 | 60 | F | onychomadese/érythème | immunosuppresseur sélectif | 3 | sensibilité modérée |

| | | | | | | |
|----|----|---|---|---|---|---------------------|
| 17 | 47 | H | | | 0 | pas de sensibilité |
| 18 | 45 | H | diarrhées/ hypoglycémie | sulfamide et dérivé | 2 | pas de sensibilité |
| 19 | 55 | H | constipation | opioïde | 0 | pas de sensibilité |
| 20 | 54 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 21 | 71 | F | dermatite allergique | pénicilline+ inh. Blactamase | 1 | pas de sensibilité |
| 22 | 76 | F | nausées/ vertiges | βbloquant sélectif/autre Anti-H1 systémique | 0 | pas de sensibilité |
| 23 | 61 | F | aphasie/trouble de l'équilibre | ISRS | 0 | pas de sensibilité |
| 24 | 48 | F | hyperhydrose | ISRS | 1 | pas de sensibilité |
| 25 | 76 | F | Nausées/ vomissement | opioïde | 1 | pas de sensibilité |
| 26 | 60 | H | fatigue respiratoire | α1-bloquant | 0 | pas de sensibilité |
| 27 | 60 | F | nausées/ vertiges/œdème | AINS | 3 | sensibilité modérée |
| 28 | 59 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 29 | 61 | H | | | 3 | sensibilité modérée |
| 30 | 55 | F | asphyxie | analogue acide folique (anti métabolique) | 0 | pas de sensibilité |
| 31 | 56 | H | migraine | autre antiépileptique | 0 | pas de sensibilité |
| 32 | 55 | F | dermatite allergique | antimigraineux/CTC/pénicilline | 1 | pas de sensibilité |
| 33 | 44 | F | dermatite allergique/œdème | autre préparation nasale (décongestionnant) | 4 | sensibilité modérée |
| 34 | 56 | H | | | 3 | sensibilité modérée |
| 35 | 62 | F | migraine/arthralgie/troubles gastro-intestinaux | antihormone | 2 | pas de sensibilité |

| | | | | | | |
|----|----|---|---|------------------------------------|---|---------------------|
| 36 | 64 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 37 | 55 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 38 | 50 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 39 | 53 | F | prurit | opioïde | 2 | pas de sensibilité |
| 40 | 68 | H | | | 0 | pas de sensibilité |
| 41 | 67 | H | troubles gastro-intestinaux | IPP | 0 | pas de sensibilité |
| 42 | 70 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 43 | 80 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 44 | 69 | H | troubles gastro-intestinaux | antigoutteux | 0 | pas de sensibilité |
| 45 | 64 | F | troubles gastro-intestinaux | pénicilline+ inh. Blactamase | 1 | pas de sensibilité |
| 46 | 66 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 47 | 72 | F | dermatite allergique | pénicilline | 2 | pas de sensibilité |
| 48 | 69 | F | douleurs abdominales hautes | AINS | 1 | pas de sensibilité |
| 49 | 55 | F | dermatite allergique/œdème | CTC/pénicilline/dérivés iodés/AINS | 3 | sensibilité modérée |
| 50 | 60 | F | dermatite allergique/œdème/lésions rénales aiguës | AINS | 4 | sensibilité modérée |
| 51 | 62 | H | | | 4 | sensibilité modérée |
| 52 | 63 | H | | | 2 | pas de sensibilité |

| | | | | | | |
|----|----|---|------------------------------|---|---|---------------------|
| | | | | | | |
| 53 | 63 | F | sédation | autres analgésiques et antipyrétiques | 0 | pas de sensibilité |
| 54 | 79 | F | dermatite allergique | pénicilline | 0 | pas de sensibilité |
| 55 | 61 | H | dermatite allergique | AINS | 3 | sensibilité modérée |
| 56 | 51 | F | nausées/vertiges | AINS | 1 | pas de sensibilité |
| 57 | 76 | F | | | 4 | sensibilité modérée |
| 58 | 77 | F | nausées/ myalgie | biguanide/ fibrates | 3 | sensibilité modérée |
| 59 | 83 | H | | | 3 | sensibilité modérée |
| 60 | 84 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 61 | 70 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 62 | 62 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 63 | 61 | F | vertiges/sédation | autres analgésiques et antipyrétiques | 1 | pas de sensibilité |
| 64 | 59 | F | | | 4 | sensibilité modérée |
| 65 | 65 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 66 | 53 | F | arthralgie/myalgie/diarrhées | antihormone | 2 | pas de sensibilité |
| 67 | 84 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 68 | 52 | F | nausées | autres opioïdes+ autre analgésique et antipyrétique | 2 | pas de sensibilité |
| 69 | 56 | H | nausées | biguanide | 0 | pas de sensibilité |
| 70 | 80 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 71 | 59 | H | douleurs abdominales hautes | AINS | 0 | pas de sensibilité |

| | | | | | | |
|----|----|---|--|--|---|---------------------|
| 72 | 59 | F | douleurs abdominales hautes | AINS | 2 | pas de sensibilité |
| 73 | 70 | H | douleurs abdominales hautes/myalgie | inh. De l'agrégation plaquettaire/antihistaminique | 0 | pas de sensibilité |
| 74 | 68 | F | dépendance | autres opioïdes | 2 | pas de sensibilité |
| 75 | 61 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 76 | 72 | F | toux | IEC | 1 | pas de sensibilité |
| 77 | 69 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 78 | 63 | F | | | 3 | sensibilité modérée |
| 79 | 82 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 80 | 57 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 81 | 70 | F | | | 0 | pas de sensibilité |
| 82 | 63 | F | dermatite allergique/œdèmes | pénicilline | 3 | sensibilité modérée |
| 83 | 64 | H | Vertiges/nausées | dérivés benzodiazépine | 1 | pas de sensibilité |
| 84 | 65 | F | constipation/nausées/douleurs abdominales hautes | Autre opioïde/opioïde/autres analgésiques et antipyrétique | 5 | sensibilité modérée |
| 85 | 88 | H | | | 0 | pas de sensibilité |
| 86 | 76 | F | œdèmes | CTC | 1 | pas de sensibilité |
| 87 | 68 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 88 | 36 | F | | | 1 | pas de sensibilité |
| 89 | 62 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 90 | 61 | F | diarrhées | biguanide/pénicilline | 2 | pas de sensibilité |

| | | | | | | |
|-----|----|---|--|-------------------------|---|---------------------|
| 91 | 63 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 92 | 86 | H | dermatite allergique | dérivés iodés | 0 | pas de sensibilité |
| 93 | 43 | H | | | 2 | pas de sensibilité |
| 94 | 58 | F | troubles gastro-intestinaux/ paresthésies | Antigoutteux/IPP | 3 | sensibilité modérée |
| 95 | 57 | F | Choc anaphylactique | pénicilline | 3 | sensibilité modérée |
| 96 | 78 | F | toux | IEC | 1 | pas de sensibilité |
| 97 | 62 | F | vertiges/Nausées | autres antiépileptiques | 1 | pas de sensibilité |
| 98 | 65 | H | dermatite allergique | CTC | 2 | pas de sensibilité |
| 99 | 66 | F | douleurs abdominales hautes | Fibrate | 0 | pas de sensibilité |
| 100 | 40 | H | | | 3 | sensibilité modérée |
| 101 | 39 | F | | | 2 | pas de sensibilité |
| 102 | 73 | H | | | 1 | pas de sensibilité |
| 103 | 73 | H | | | 2 | pas de sensibilité |
| 104 | 60 | H | | | 1 | pas de sensibilité |

Annexe 3 : citations

« Toutes les maladies dont j'ai à me plaindre, et que je redoute, partent d'un seul et même endroit : le cerveau. C'est le quartier général de mes angoisses, le récipient où mes délires infusent. Je surveille mon corps comme on surveille un trésor, je lui accorde une attention de tous les instants, il est sur écoute en permanence. À trop vouloir écouter, on finit par entendre et c'est alors que mes méninges se mettent à chauffer jusqu'à ébullition. Dès le moindre symptôme, je me sais atteint d'une maladie grave et dans la plupart des cas, incurable, j'en suis convaincu jusqu'au tréfonds de mes cellules. »⁽²⁸⁾

« Mon généraliste et moi sommes très attachés l'un à l'autre. A raison de trois à quatre consultations par semaine... en lui, j'ai trouvé le papier buvard de mes angoisses »⁽²⁸⁾

« Le nocebo ne s'achète pas en pharmacie. Il est secrété dans une officine beaucoup plus mystérieuse : le cerveau humain. »⁽²⁹⁾

« L'aspect neurobiologique du processus a été abordé selon deux lignes de recherche : l'une montrant que l'effet placebo correspond à une réponse conditionnée de type pavlovien, l'autre que l'attente et la conviction du patient est à la base de l'effet. »⁽³⁰⁾

« La dopamine et les endorphines ont été clairement identifiées comme des médiateurs de l'effet placebo et l'imagerie cérébrale a permis de démontrer que le placebo utilise les voies de stimulation du médicament. C'est le cas pour la dopamine dans la maladie de Parkinson et pour l'action de la caféine, des analgésiques et des antidépresseurs. S'il n'y a pas eu de traitement préalable, l'anticipation d'une amélioration est le moteur principal de l'effet. Il faut remarquer qu'on retrouve dans tous ces cas un rôle pour la dopamine (et pour les zones du cerveau riches en récepteurs de la dopamine), qui est particulièrement impliquée dans le plaisir et la récompense.

Le conditionnement, l'effet d'attente et l'espoir d'amélioration de l'état clinique, en induisant une libération de dopamine, pourraient avoir un effet « thérapeutique en soi » en activant les systèmes endogènes sur lesquels agissent les médicaments dans ces différentes maladies. »⁽³⁰⁾

Knock de Jules Romain 1923

Knock : « Tout homme bien portant est un malade qui s'ignore » (acte I, Scène I, Knock , Jules Romain, ³¹)

Knock au tambour de ville « Et quand vous avez l'occasion de parler de moi au-dehors, ne manquez jamais de vous exprimer ainsi : « Le docteur a dit », « le docteur a fait »... J'y attache de l'importance » (Acte II, Scène I, Knock, Jules romain, ³¹)

KNOCK, Le Tambour écoute d'une oreille professionnelle. « Le docteur Knock, successeur du docteur Parpalaid, présente ses compliments à la population de la ville et du canton de Saint-Maurice, et a l'honneur de lui faire connaître que, dans un esprit philanthropique, et pour enrayer le progrès inquiétant des maladies de toutes sortes qui envahissent depuis quelques années nos régions si salubres autrefois... »

LE TAMBOUR : Ça, c'est rudement vrai !

KNOCK « ...il donnera tous les lundis matin, de neuf heures trente à onze heures trente, une consultation entièrement gratuite, réservée aux habitants du canton. Pour les personnes étrangères au canton, la consultation restera au prix ordinaire de huit francs. » (Acte II, Scène I, Knock, Jules romain, ³¹)

Knock au pharmacien Mr Mousquet : « C'est une chose qui me tient au cœur. Pour moi, le médecin qui ne peut pas s'appuyer sur son pharmacien de premier ordre est un général qui va à la bataille sans artillerie. » (Acte II, scène III, Knock, Jules Romain, ³¹)

Knock au pharmacien Mr Mousquet « La santé n'est qu'un mot, qu'il n'y aurait aucun inconvénient à rayer de notre vocabulaire. Pour ma part, je ne connais que des gens plus ou moins atteints de maladies plus ou moins nombreuses à évolution plus ou moins rapide. » (Acte II, scène III, Knock, Jules Romain, ³¹)

Le malade Imaginaire de Molière (1673)

Argan = père et mari hypochondriaque

Mr Purgon = médecin d'Argan

Mr Fleurant = apothicaire

Toinette = servante d'Argan

Beralde = Frère d'Argan

Toinette : « Ce Monsieur Fleurant-là et ce Mr Purgon s'égayent bien sur votre corps ; ils ont en vous une bonne vache à lait ; et je voudrais bien leur demander quel mal vous avez, pour vous faire tant de remèdes » (le malade imaginaire, Molière, acte I scène II, ³²⁾

« **Beralde** : j'entends, mon frère, que je ne vois point d'homme qui soit moins malade que vous, et que je ne demanderais point une meilleure constitution que la vôtre. Une grande marque que vous vous portez bien, et que vous avez un corps parfaitement bien composé, c'est qu'avec tous les soins que vous avez pris, vous n'avez pu parvenir encore à gâter la bonté de votre tempérament, et que vous n'êtes point crevé de toutes les médecines qu'on vous a fait prendre.

Argan : mais savez-vous, mon frère, que c'est cela qui me conserve, et que Mr Purgon dit que je succomberais s'il était seulement trois jours sans prendre soin de moi » (le malade imaginaire, Molière, acte III, scène III, ³²⁾

« **MONSIEUR PURGON**: Je viens d'apprendre là-bas, à la porte, de jolies nouvelles: qu'on se moque ici de mes ordonnances, et qu'on a fait refus de prendre le remède que j'avais prescrit.

ARGAN: Monsieur, ce n'est pas.

MONSIEUR PURGON: Voilà une hardiesse bien grande, une étrange rébellion d'un malade contre son médecin.

MONSIEUR PURGON: Un clystère que j'avais pris plaisir à composer moi-même.

ARGAN: Ce n'est pas moi.

MONSIEUR PURGON: Inventé et formé dans toutes les règles de l'art.

MONSIEUR PURGON: Et qui devait faire dans les entrailles un effet merveilleux.

ARGAN: Mon frère.

MONSIEUR PURGON: Le renvoyer avec mépris!

ARGAN: C'est lui.

MONSIEUR PURGON: C'est une action exorbitante.

MONSIEUR PURGON: Un attentat énorme contre la médecine.

ARGAN: Il est cause.

MONSIEUR PURGON: Un crime de lèse-Faculté, qui ne se peut assez punir.

MONSIEUR PURGON: Je vous déclare que je romps commerce avec vous.

ARGAN: C'est mon frère.

MONSIEUR PURGON: Que je ne veux plus d'alliance avec vous.

MONSIEUR PURGON: Et que, pour finir toute liaison avec vous, voilà la donation que je faisais à mon neveu, en faveur du mariage.

ARGAN: C'est mon frère qui a fait tout le mal.

MONSIEUR PURGON: Mépriser mon clystère!

ARGAN: Faites-le venir, je m'en vais le prendre.

MONSIEUR PURGON: Je vous aurais tiré d'affaire avant qu'il fût peu.

MONSIEUR PURGON: J'allais nettoyer votre corps et en évacuer entièrement les mauvaises humeurs.

ARGAN: Ah, mon frère!

MONSIEUR PURGON: Et je ne voulais plus qu'une douzaine de médecines, pour vider le fond du sac.

MONSIEUR PURGON: Mais puisque vous n'avez pas voulu guérir par mes mains,

ARGAN: Ce n'est pas ma faute.

MONSIEUR PURGON: Puisque vous vous êtes soustrait de l'obéissance que l'on doit à son médecin,

MONSIEUR PURGON: Puisque vous vous êtes déclaré rebelle aux remèdes que je vous ordonnais,

ARGAN: Hé! Point du tout.

MONSIEUR PURGON: J'ai à vous dire que je vous abandonne à votre mauvaise constitution, à l'intempérie de vos entrailles, à la corruption de votre sang, à l'âcreté de votre bile et à la féculence de vos humeurs.

ARGAN: Mon Dieu!

MONSIEUR PURGON: Et je veux qu'avant qu'il soit quatre jours, vous deveniez dans un état incurable.

ARGAN: Ah, miséricorde!

MONSIEUR PURGON: Que vous tombiez dans la bradypepsie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: De la bradypepsie dans la dyspepsie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: De la dyspepsie dans l'apepsie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: De l'apepsie dans la lienterie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: De la lienterie dans la dysenterie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: De la dysenterie dans l'hydropisie,

ARGAN: Monsieur Purgon.

MONSIEUR PURGON: Et de l'hydropisie dans la privation de la vie, où vous aura conduit votre folie. » (Le malade Imaginaire, Molière acte III scène V, ³²)

Annexe 4 : classification de l'hypochondrie

| Hypochondrie dans l'ICD-10, le DSM-IV-TR, le DSM-5, et proposition dans l'ICD-11 | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | ICD-10 | DSM-IV-TR | DSM-5 | Proposition ICD-11 |
| catégories | Troubles somatoformes | Troubles somatoformes | Symptômes somatiques et troubles liés | Principale : OCRD Secondaire : troubles anxieux |
| nom | Troubles hypochondriaques | hypochondrie | Anxiété de santé (illness anxiety disorders) | Hypochondrie (synonyme : anxiété de santé) |
| Critères diagnostics | <p>Croyance persistante en la présence d'au moins une maladie physique sérieuse, étant à la base de la présentation des symptômes et ce, malgré que les examens répétés n'aient rien prouvé de telle</p> <p>ou préoccupation persistante d'un défaut de forme présumé ou défiguration</p> <p>Refus persistant d'accepter les conseils et le réconfort des différents médecins, qu'il n'y a aucune maladie ou anomalie responsable des symptômes</p> | <p>Crainte d'avoir une maladie sérieuse basée sur une erreur d'interprétation des symptômes corporels.</p> <p>Préoccupation persistante malgré les conseils et le réconfort des médecins.</p> <p>Durée d'au moins 6 mois</p> <p>La préoccupation continue due à des troubles anxieux, troubles obsessionnels, troubles de paniques ou dépression</p> | <p>Crainte d'avoir ou d'acquérir une maladie sérieuse</p> <p>Les symptômes somatiques ne sont pas présents ou s'ils sont présents, sont doux dans l'intensité.</p> <p>Si une autre condition médicale est présente ou il y a un haut risque pour développer</p> <p>une condition médicale, la préoccupation est clairement excessive ou disproportionnée</p> <p>haut niveau d'inquiétude au sujet de la santé, et la personne est facilement alarmé au sujet de l'état de santé personnel.</p> | <p>Crainte d'avoir une ou plusieurs maladies graves, voire mortelles</p> <p>Préoccupation associée à de l'hypervigilance et a une erreur d'interprétation des symptômes physiques, y compris des sensations normales ou banales.</p> <p>Cette crainte persiste malgré l'évaluation et le réconfort médical.</p> <p>Un ou plusieurs des comportements suivants se produisent par</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | Évitement Durée des symptômes d'au moins 6 mois Non expliqué par une autre maladie mentale | rapport aux préoccupations : manière d'éviter, vérifiant l'information, et/ou demandes de réconfort. Le diagnostic inclut également ceux avec des croyances Illusoires. |
|--|--|--|---|--|

OCRD = Obsessions compulsives et troubles liés (obsessive-compulsive and related Disorders.)

Inclus : **troubles dysmorphiques du corps/corporelle** (*TDC, anciennement appelé *dysmorphophobie**), **hypochondrie névrotique**, et nosophobie. (23)



Serment des Apothécaires



Je 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.

Évaluation de l'Effet nocebo : étude descriptive en officine de ville

Soutenue le 26/01/2017 par PELAMATTI Lise

Résumé :

L'effet nocebo (EN) est défini comme l'apparition de symptômes induits par un traitement actif ou non, causés par les attentes négatives du patient et les informations données par les professionnels de santé, les médias et/ou lecture des notices. Il peut avoir des conséquences cliniques sur l'adhérence thérapeutique des patients.

Cette étude porte sur les effets indésirables (EI) rapportés par les patients, leur relation avec le médicament, leur personnalité, l'anxiété et la dépression. L'objectif principal est de voir si l'anxiété et la dépression sont des facteurs associés aux risques de développer un EN en officine. Pour définir un profil de patients à risque d'EN, on utilise un questionnaire comprenant des questions sur leur relation avec le médicament (score nocebo), leur personnalité (auto-évaluation de Bortner), et leur score d'anxiété et de dépression (échelle *Hospital Anxiety and Depression*). L'ensemble de ses trois parties permet d'obtenir le score total du profil de sensibilité à l'EN. Des tests de concordances kappa ont été effectués essentiellement pour voir si l'anxiété, et la dépression sont des facteurs de risques pour développer un EN.

104 patients ont été recrutés dans une officine de quartier de val de Reuil entre décembre 2015 et mars 2016. La tranche d'âge allant de 21 ans à 88 ans. Sur les 104 patients recrutés, 9 ont ressenti un EN (8.6 %), et 6 un probable EN (5.8 %), selon les deux évaluateurs. Le lien EN/anxiété n'est pas prouvé en officine contrairement au contexte hospitalier. De même, le score total du profil de sensibilité à l'EN défini par le questionnaire n'est pas plus élevé chez les patients ayant des EN que chez les patients n'ayant pas ressentis d'EN. En conclusion, cette thèse n'assoit pas avec certitude la relation entre les scores d'anxiété/dépression de l'échelle HAD et la survenue d'effet nocebo en officine.

Mots clefs : Effet nocebo, officine, facteurs de risques, anxiété

Jury : Mr le professeur Benoit ALLENET

Mme le Docteur Marion LEPELLEY (en remplacement du Docteur Céline VILLIER)

Mme le Docteur Sara PLANES

Mr le Docteur Bertrand RABY

Adresse courriel : [Données à caractère personnel]