

Framing side effects leads to more symptoms reporting

Travail de maîtrise de Louis Noël
Sous la supervision de la Prof. I. Décosterd et de la Dre C. Berna Renella
Expert : Dr O. W. Hügli
Faculté de Biologie et de Médecine, Université de Lausanne

Je tiens à remercier tout particulièrement la Dre C. Berna, pour sa gentillesse, son attention et sa volonté de transmettre son savoir. Grâce à elle, j'ai pu beaucoup apprendre sur la recherche clinique et la rédaction scientifique.

Je remercie également le Prof. C. Kern, dont le généreux soutien m'a permis d'aller présenter ce travail au congrès sur la douleur de l'EFIC à Copenhague.

Préambule

Mon travail de maîtrise prend place dans l'étude pré-clinique menée par la Dre Chantal Berna Renella, que j'ai rejointe dès le début du recrutement, soit en mai 2016. Les trois investigateurs principaux sont la Dre Chanta Berna Renella, Aurore Fernandez (chargée de projet dès le 01.08.2016) et moi-même. Mon rôle a été de recruter les 66 volontaires masculins sains, en faisant la promotion de l'étude, puis en screenant par téléphone chaque candidat et en leur donnant le cas échéant un rendez-vous. Finalement je me suis assuré de leur venue au centre d'antalgie du CHUV, en leur envoyant un rappel par SMS le jour précédant la visite.

J'ai aussi activement participé au testing (d'une durée moyenne de 2 heures et demie et nécessitant deux investigateurs) de plus de vingt volontaires, m'occupant de l'induction de stimuli douloureux (MEDOC TSA II) et de la pupillométrie (Neurolight Algiscan), outils que j'ai appris à maîtriser. J'ai également effectué certains des entretiens de débriefing.

Ensuite, j'ai réalisé le codage via l'application Redcap (module d'entrée de données sur une plateforme universitaire sécurisée) des différents questionnaires, afin que les participants puissent y répondre sur un écran tactile, facilitant l'exportation des données dans Excel et évitant des erreurs de report de données.

De plus, j'ai participé à la rédaction de l'article en préparation en créant des tableaux. Pour mon travail de master, il était initialement prévu que je n'utilise que certaines données de l'étude, soit la relation entre les scores psychologiques et l'antalgie. Néanmoins, au vu de l'absence de résultats significatifs sur cette partie exploratoire et de résultats intéressants dans leur globalité dans l'étude principale, il a ensuite été décidé que je présenterai ceci en guise de travail.

Finalement, j'ai fait la promotion de l'étude en soumettant un abstract à différentes conférences, puis en préparant un poster que j'ai présenté à deux conférences : la première au congrès sur la douleur de l'EFIC à Copenhague (DK), la deuxième au congrès annuel de la Société Suisse de l'Étude de la Douleur à Lausanne (CH). J'ai aussi eu le privilège de présenter ce travail en une dizaine de minutes au congrès annuel de la Société Suisse d'Anesthésiologie et de Réanimation à Interlaken (CH). Je présenterai à nouveau l'étude au M-Day le 18 décembre à Lausanne (CH).

Sommaire

<u>1- Introduction</u>	<u>5</u>
- 1.1 Introduction	
- 1.2 Perspective	
<u>2- Méthodes</u>	<u>8</u>
- 2.1 Participants	
- 2.2 Procédure	
- 2.3 Modulation de l'information sur les effets secondaires	
- 2.4 Stimulations douloureuses induites	
- 2.5 Pupillométrie	
- 2.6 Questionnaires et autres mesures	
- 2.7 Analyses	
<u>3- Résultats</u>	<u>15</u>
- 3.1 Caractéristiques de l'échantillon	
- 3.2 Symptômes et effets secondaires	
- 3.3 Analgésie	
- 3.4 Préférence d'information au débriefing	
- 3.5 Traits psychologiques, effets secondaires et analgésie	
- 3.6 Pupillométrie	
<u>4- Discussion et conclusion</u>	<u>21</u>
- 4.1 Discussion	
- 4.2 Conclusion	
<u>5- Bibliographie</u>	<u>25</u>

1- INTRODUCTION

La communication est à la base de la relation médecin-patient. Sa qualité et sa quantité, ainsi que sa partie non verbale, sont essentielles : des informations bien communiquées à propos de l'effet de médicaments peuvent faire anticiper un bénéfice, créant donc des attentes (d'analgésie par exemple). De manière plus générale, des effets non pharmacologiques comme les rituels de soin ou la qualité de la relation avec le médecin peuvent drastiquement augmenter l'efficacité pharmaceutique d'un médicament chez le patient (1).

La communication verbale, avec par exemple des informations données par le corps soignant, peut donc faire anticiper un bénéfice ou favoriser des craintes (2, 3).

La communication et les attentes s'influencent réciproquement et agissent conjointement de manière étroite. En fait, elles constituent des piliers de l'effet placebo. L'effet placebo est au moins aussi vieux que la langue de laquelle il provient. Placebo vient du verbe latin *placere* et signifie littéralement « je plairai ».

Cette traduction littérale est une magnifique illustration historique d'une croyance de longue date selon laquelle un placebo serait un moyen de plaire au patient, en le satisfaisant via une méthode sans fondement scientifique. Aujourd'hui encore, on retrouve la croyance populaire que placebo signifie « c'est du pipeau » (selon le site linternaute, au 20.10.17, « c'est du pipeau » signifie « mentir pour plaire »). Pourtant, les avancées scientifiques de ces deux ou trois dernières décennies ont aujourd'hui, une fois pour toutes, tordu le cou à ce mythe, révélant des mécanismes neuro-bio-comportementaux sous-jacents (4). Nous savons désormais que l'effet placebo repose, du côté neuro-biologique, sur des neurotransmetteurs (opioïdes, dopaminergiques ou endocannabinoïdes) et les voies descendantes inhibitrices de la douleur. Grâce aux récentes avancées de la neuro-imagerie, le rôle-clé de régions cérébrales spécifiques, telles que le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le thalamus, les amygdales et la substance grise périaqueducule, a été mis en évidence (1, 5, 6). Du côté comportemental, l'effet placebo repose notamment sur la communication et les attentes (2, 4).

La recherche a permis d'identifier des effets non attribuables au traitement même lorsqu'il s'agit d'une substance active (7) comme par exemple un anti-inflammatoire non stéroïdien, classe de médicament utilisée dans notre étude clinique. On parle alors d'effet placebo-like, sujet d'intérêt de notre étude. On le distingue de l'effet placebo, qui est lui associé à la prise d'une substance inactive (comme par exemple une pilule de sucre).

La réponse placebo varie grandement d'un individu à l'autre (8). Beaucoup d'efforts ont été (et sont toujours) consentis dans la recherche pour tenter d'identifier des marqueurs de la réponse placebo, afin de savoir qui bénéficierait maximale de ce type de modulation en clinique.

Certains traits psychologiques ont été mis en avant comme potentiels prédicteurs de cette réponse : l'anxiété d'état et le trait anxieux, l'optimisme, l'empathie, l'altruisme, la suggestibilité hypnotique, le focus somatique, certains types de gestion avec la douleur (coping) et le locus de contrôle (8, 9, 10).

En parallèle, il est connu que la perception de la douleur peut être modifiée par l'anxiété ou des traits psychologiques (11, 12). Une étude explorant comment l'expérience d'un traitement antérieur pouvait influencer la réponse à un traitement subséquent a utilisé un modèle clinique avec deux différents groupes. Les deux groupes ont reçu un même premier traitement placebo, la différence étant que les stimuli douloureux donnés par la suite étaient plus intenses ou moins intenses selon le groupe, ce qui apportait aux volontaires une expérience de succès ou d'échec du premier traitement placebo. L'étude examinait ensuite la réponse à un deuxième traitement placebo. Ceci a démontré qu'un trait psychologique anxieux était associé à une susceptibilité à reporter les effets

du premier traitement négatif sur les résultats du traitement suivant (13). Cette recherche a aussi montré que des niveaux d'anxiété élevés sont corrélés à une réponse au traitement analgésique placebo plus basse, et ceci indépendamment de l'historique médical du patient dans l'expérience (13). Une autre étude a démontré qu'un niveau accru de stress ou d'émotions négatives (l'anxiété en est une) diminue la réponse analgésique placebo (11). Il a aussi été reporté qu'une crainte de la douleur est corrélée à une réponse placebo réduite (14, 15).

La génétique joue aussi un rôle dans la variation interindividuelle de la réponse au placebo. L'influence se situe probablement au niveau des variations dans les voies dopaminergiques, opioïdes, sérotoninergiques et endocannabinoïdes (16).

Mais pourquoi avoir affirmé un peu plus haut que l'effet placebo est au moins aussi vieux que le latin ? Car même si ce n'est que bien plus tard, au 20^e siècle, qu'il a commencé à être décrit, étudié et théorisé avec une certaine rigueur (4), l'effet placebo a toujours été présent dans toute interaction médecin-patient, même s'il est souvent utilisé de manière intuitive par les cliniciens (17). Car, comme on vient de le dire, la communication et son lien inextricable avec les attentes sont des piliers de cet effet. Par leurs simples paroles, les cliniciens l'utilisent et c'est pour cela qu'il est primordial qu'ils optimisent son utilisation.

Par son pouvoir synergétique avec les attentes, communiquer avec le patient n'est donc pas un acte anodin, et il a été démontré que discuter des effets secondaires d'un traitement médicamenteux peut augmenter leur occurrence. Par exemple, lors d'une étude utilisant le finastéride pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, les participants ont été divisés en deux groupes : dans l'un les effets secondaires sexuels du médicament ont été mentionnés, dans l'autre cela a été omis. Il en est résulté que la proportion de dysfonction sexuelle était significativement plus grande dans le groupe qui en avait été informé (18). Une autre étude a montré que signaler dans un formulaire de consentement des effets secondaires gastro-intestinaux liés au traitement d'aspirine ou de sulfapyrazone (pour l'angine instable) augmentait la probabilité que les participants attribuent ces symptômes gastro-intestinaux à la médication et se retirent de l'étude (19).

Ces études démontrent le rôle-clé de la communication avec le patient et de la manière d'aborder les effets secondaires. C'est pourquoi il est important que la recherche continue de s'y intéresser.

Comme dit précédemment, nos connaissances mécanistiques de l'effet placebo ont grandement progressé ces dernières décennies. Elles pourraient permettre de mieux utiliser dans notre pratique la composante placebo inhérente à chaque traitement. C'est donc bien vers l'application clinique de l'effet placebo que la recherche doit s'intensifier, pour l'exploiter aussi systématiquement que possible comme une partie propre à chaque traitement analgésique (17), avec des stratégies basées sur ces mécanismes connus qui incluent aussi des compétences de communication (base de la relation médecin-patient) (20). Le but ultime est d'augmenter le bénéfice thérapeutique pour le patient.

Ceci est tout particulièrement prometteur et important dans le domaine de l'antalgie chronique où les avancées thérapeutiques se sont heurtées à d'importantes limitations, les patients continuant à souffrir grandement malgré une polymédication ou des essais successifs de toutes les molécules à disposition. Il est donc intéressant d'augmenter le soulagement grâce à l'effet placebo-like, ceci ayant aussi l'avantage de mobiliser des neurotransmetteurs endogènes (et non de devoir ingérer des médicaments supplémentaires).

C'est donc dans ce contexte d'application clinique de connaissances théoriques que notre étude s'inscrit, avec la volonté d'obtenir des standards d'application, de créer des protocoles thérapeutiques personnalisés et d'enseigner ce savoir-être et ce savoir-faire aux cliniciens.

Nous proposons donc un modèle d'interaction clinique où les effets de deux différents types d'information (une neutre et une positive) quant aux effets secondaires d'une combinaison médicamenteuse antalgique sont testés. Cette dernière se compose de diclofénac et d'atropine (celle-ci est utilisée comme inducteur d'effets secondaires). Le résultat principal est l'évaluation du ressenti d'une douleur induite sur l'EVA et la perception d'effets secondaires. Le but est de moduler la réponse placebo-like via l'information positive sur les effets secondaires transmise lors de la rencontre thérapeutique, afin d'amplifier le bénéfice analgésique de la prise de diclofénac chez des participants sains.

Il était aussi intéressant de profiter de cette étude pour tenter de corrélérer l'aptitude à développer une réponse antalgique à certains traits psychologiques.

Nous comptons de plus regarder si nous pouvions mesurer une éventuelle corrélation entre la pupillométrie (la mesure du réflexe de dilatation pupillaire) et des mesures subjectives du ressenti de la douleur induite (comme l'échelle visuelle analogique). Un autre défi actuel dans le domaine de l'antalgie concerne la subjectivité des scores de la douleur. La seule manière reconnue d'évaluer la douleur d'un patient est l'auto-évaluation (par exemple sur une échelle visuelle analogique). Il s'agit donc forcément d'une mesure subjective. Alors qu'aucune mesure n'a pour l'instant une application clinique chez des patients douloureux chroniques, la recherche s'intéresse à de telles mesures, comme la réponse galvanique cutanée (GSR) (21) ou l'IRM fonctionnelle (22). La pupillométrie s'inscrit dans cette ligne : elle mesure la réponse de dilatation pupillaire, qui est régulée par le système sympathique (23). Elle a été validée dans un contexte post-opératoire ainsi qu'au bloc opératoire (24, 25), mais pas encore dans un contexte clinique ambulatoire, ni dans de la recherche impliquant des douleurs induites.

1.2 Perspective

Dans le monde d'aujourd'hui où les contraintes légales rendent les notices d'emballage très exhaustives et froidement statistiques en terme d'annonce d'effets secondaires (20), et où des discussions éthiques prennent place sur la meilleure manière de discuter de cet élément difficile avec les patients (26), cette étude clinique pourrait nous amener à remettre en question notre manière de discuter des effets secondaires relatifs à un médicament avant d'entamer un traitement, dans le but d'obtenir pour le patient un bénéfice antalgique maximum et des effets secondaires corollaires minimaux.

2- MÉTHODES

2.1 Participants

Le recrutement de 66 volontaires sains masculins de 18 à 40 ans (moyenne d'âge de 24.3 ans, allant en l'espèce de 18 à 38 ans) s'est fait par l'affichage de flyers à divers endroits du campus universitaire lausannois (UNIL et EPFL) ainsi qu'au sein du CHUV. Une annonce a aussi été mise en ligne sur le site de l'UNIL, dans la section « emplois ». Nous avons de plus compté sur le bouche-à-oreille et la promotion orale de l'étude. Celle-ci était présentée comme une évaluation de l'effet analgésique d'une combinaison médicamenteuse à travers la pupillométrie.

2.2 Procédure

Chaque participant complétait un screening d'éligibilité par téléphone ; il fallait s'assurer que le volontaire était en bonne santé et ne rencontrait aucun critère d'exclusion, soit :

- compréhension insuffisante du français
- douleur chronique
- facteurs de risque pour une réaction adverse aux médicaments :
 - asthme
 - glaucome
 - réaction allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'atropine
 - urticaire, angioedème (œdème de Quincke)
 - myasthénie grave
 - problème digestif (sténose pylorique, reflux gastro-oesophagien, ulcère gastrique, saignement digestif sur AINS, constipation chronique, maladie de Crohn, recto-colite ulcéreuse)
 - hypertension artérielle, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, athérosclérose
 - hyperthyroïdisme
 - trisomie
 - insuffisance rénale, maladie rénale chronique
 - maladie psychiatrique (spécifiquement dépression)
 - élargissement de la prostate
- prise d'un médicament avec risque d'interaction ou sous-entendant une des maladies ci-dessus :
 - antihistaminiques
 - médicaments antiasthmatiques (ipratropium, tiotropium, aclidinium)
 - antacides
 - antidépresseurs
 - antiépileptiques
 - somnifères
 - opiacés
 - neuroleptiques
 - lithium
 - anticoagulant
 - levodopa
 - suppléments de potassium.

Si les volontaires étaient éligibles, ils étaient convoqués pour une visite de recherche de deux heures et demie, en étant à jeun depuis une heure (afin de bénéficier d'une absorption rapide de la combinaison médicamenteuse). Leur tension artérielle (TA) ainsi que leur rythme cardiaque étaient

vérifiés sur place, pouvant potentiellement constituer les derniers critères d'exclusion (les participants devaient avoir une TA <140/90 mmHg et un rythme cardiaque entre 50 et 100 battements par minute).

Avant la signature du consentement, les participants ont visionné une vidéo d'information quant aux médicaments et leurs effets, y compris secondaires. Ils ont pour ceci été randomisés à leur insu dans deux groupes de 33 personnes (l'un avec une information neutre et l'autre avec une information positive quant aux effets secondaires de la combinaison médicamenteuse (détails ci-dessous), en double aveugle. Les participants n'étaient pas avertis de l'existence de deux messages différents, et donc de la modulation différentielle de l'information qui leur était donnée. La vidéo a été visionnée sur un écran d'ordinateur avec un casque d'écoute (figure 1), afin que les investigateurs restent aveugles par rapport au type d'information reçue par le participant.

Puis le testing à proprement parler débutait (figure 2). Une première série de stimuli de chaleur douloureuse a été délivrée sur l'avant-bras gauche avec un MEDOC TSA II (Medoc, Israël) ; une procédure de calibration initiale, qui visait une température élicitant une douleur modérée, était suivie d'une séquence test principale de 10 stimuli (détails des stimuli ci-dessous). Chaque stimulus, d'une durée de 10 secondes, était suivi d'une pause variable de 10 à 20 secondes, durant laquelle les participants évaluaient le stimulus qui venait de se terminer sur une échelle analogique visuelle (EVA) d'intensité de douleur. Pour terminer la première série test, la même séquence de 5 premiers stimuli était encore lancée en concomitance avec des mesures de pupillométrie. Le pupillomètre (Neurolight Algiscan, France) permet d'évaluer le diamètre de la pupille avant et pendant le stimulus ainsi que le réflexe de dilatation pupillaire.

La pupillométrie a été utilisée à la fois pour justifier l'étude (présentée comme l'évaluation de l'effet analgésique d'une combinaison médicamenteuse à travers la pupillométrie) auprès des participants (dissimulation de la modulation de l'information), renforçant ainsi le double aveugle, ainsi que pour mesurer une éventuelle corrélation avec des mesures subjectives (EVA) du ressenti douloureux.

Les participants ont ensuite visionné une vidéo de rappel sur les effets secondaires et sur la prise médicamenteuse, puis ont reçu la combinaison de médicaments (100 mg de diclofénac et 1.2 mg d'atropine). L'atropine a été utilisée dans cette étude pour l'induction d'effets secondaires, dont notamment la sécheresse buccale qui est attendue chez environ 70% des participants (27). Ils ont ensuite eu une pause d'une heure (temps requis pour que les médicaments agissent), au début de laquelle ils ont répondu à différents questionnaires (voir plus bas), présentés sur tablette à travers l'application de collecte de données Redcap (module d'entrée de données sur une plateforme universitaire sécurisée). Les participants étaient priés durant la pause de rester à jeun, de ne pas boire autre chose que de l'eau et de ne pas mâcher de chewing-gums, pour optimiser la pharmacocinétique des médicaments donnés.

Après la pause, leurs paramètres vitaux (TA et pouls) ont été à nouveau mesurés et comparés avec les premières mesures, pour s'assurer que la médication n'ait pas eu d'effets délétères (par exemple une éventuelle brady- ou tachycardie causée par l'atropine). Les participants ont aussi rapporté la présence d'effets secondaires sur une échelle standardisée (Generic Assessment of Side Effects : GASE) (28).

Puis une deuxième série de stimuli douloureux, en tout point semblable à la première, a pris place.

À la fin de la visite de recherche, pendant une phase de débriefing, les participants ont regardé les deux versions différentielles de la vidéo d'information et déterminé leur version préférée. Ils ont reçu alors des explications sur les points de l'étude pour lesquels ils n'avaient eu jusqu'alors qu'une information partielle (explications sur la modulation de l'information, le rôle de l'atropine et les buts de la recherche sur l'effet placebo-like). Les investigateurs répondaient à toutes leurs questions

et leur ont rappelé qu'ils pouvaient se retirer de l'étude à tout moment, ce qu'aucun participant n'a souhaité faire.

2.3 Modulation de l'information sur les effets secondaires

La vidéo d'information sur les médicaments et leurs effets secondaires se déclinait en deux versions, identiques en tout point, excepté pour une dizaine de secondes où les effets secondaires étaient présentés soit de façon neutre soit de façon positive. Ces deux versions ont été créées pour l'étude avec l'aide de vidéographes professionnels du CEMCAV (CHUV).

Un médecin en blouse blanche, le Docteur Pierre-Yves Rodondi, assis devant une bibliothèque, se présente comme un collaborateur de l'étude et décrit les deux médicaments : le diclofénac « un anti-inflammatoire très fort » et l'atropine « qui va augmenter l'effet du diclofénac contre vos douleurs ». Il dit que « ces médicaments agissent sur l'inflammation et sur les nerfs qui transmettent des douleurs. »

Un schéma apparaît alors sur la moitié gauche de l'écran : le cerveau, la moelle épinière, une lésion cutanée inflammatoire, ainsi que les nerfs sensitifs y sont représentés. Le médecin, sur la droite de l'écran, explique le mécanisme d'action des deux substances : l'AINS réduit l'inflammation et l'atropine est volontairement faussement présentée comme diminuant la transmission neuronale sensorielle.

Le médecin rassure ensuite le participant quant à l'usage courant de ces médicaments, aux doses appropriées et indique le mode de prise de ces substances par voie orale, liquide pour l'atropine, en comprimés pour le diclofénac.

Il commence ensuite à aborder le sujet des effets secondaires, qui sont « fréquents mais de faible intensité et sans conséquence ; ils se résolvent spontanément et après 4h ». Un tableau blanc, intitulé « effets secondaires de l'association diclofénac et atropine », avec 3 carrés va ensuite occuper la totalité de l'écran, alors qu'on entend la voix du médecin commenter ce qui apparaît à l'écran :

- un carré nommé « sont fréquents » : sécheresse de bouche et vision floue.
- un carré nommé « sont rares » : sensation de chaleur, céphalées, éruption cutanée, nausées, acidité d'estomac, douleurs abdominales, diarrhées, rythme cardiaque accéléré ou réduit.
- un carré nommé « sont très rares » : ulcères d'estomac et saignements digestifs.

Le médecin réapparaît alors sur tout l'écran. La suite de son discours est retranscrite ci-dessous (verbatim) et contient la modulation différentielle de l'information.

Verbatim de la modulation de l'information sur les effets secondaires

Début commun :

« Cette combinaison analgésique est en général très bien tolérée par de jeunes personnes en bonne santé comme vous. Il est probable que vous ressentiez une sécheresse de bouche ou d'autres symptômes légers. Toutefois ces symptômes vont disparaître dans les 4 heures... »

- Partie positive (modulation différentielle) :

« ...Si vous présentez un effet secondaire, vous pouvez considérer cela comme un rappel que le médicament antalgique est actif et absorbé. Il vous aidera à avoir moins mal lors de la deuxième application de chaleur sur votre bras. Vous pouvez même considérer cela comme un signal que le médicament marche bien... »

- Partie neutre (modulation différentielle) :

« ...Si vous ressentez un de ces effets secondaires, n'hésitez pas à en parler avec un membre de notre équipe présent sur place, nous ferons tout notre possible pour assurer votre confort.... »

Fin commune :

« ...Si vous avez des questions vous pouvez sans autre vous adresser au personnel médical qui vous donne le médicament. »

La première vidéo montrée lors du consentement dure 3 minutes et 8 secondes, tandis que la vidéo de rappel sur les effets secondaires, visionnée avant de prendre la combinaison médicamenteuse, dure 1 minute et 2 secondes et représente la même séquence retranscrite ci-dessus, introduit par : « Vous allez à présent prendre les médicaments analgésiques par la bouche. Pour rappel, il s'agit de diclofénac, qui sera pris sous la forme de deux comprimés, et d'atropine, qui sera pris sous la forme de gouttes. Les médicaments mettront environ une heure pour déployer leur effet. Pendant ce temps, vous serez en salle d'attente et vous pourrez boire et lire à votre convenance. »

Pour préserver le double aveugle durant notre étude, un système de codage de la version de la vidéo visionnée par le participant a été mis en place. Un médecin non investigateur a établi avec l'aide d'un logiciel sur le web une liste de randomisation aléatoire par blocs de 10. Puis il a créé des codes pour chaque segment de 10 (A/B, C/D, E/F) ainsi que des copies des vidéos neutres/positives renommées A/B, C/D, E/F qui sont installées sur l'ordinateur de visionnement. Il a ensuite codé la liste de randomisation de manière accordante, permettant aux investigateurs de choisir une vidéo selon un code (C/D) sans être au courant de l'attribution.

Ceci a été effectué parce que les vidéos représentaient des fichiers trop lourds pour en installer 66 copies sur le serveur. Les blocs de 10 ont été créés afin de changer régulièrement de code, au cas où l'investigateur était accidentellement désaveuglé lors du débriefing (ceci est arrivé 4 fois au cours de l'étude, abrégant les blocs de randomisation), et de toute façon après 10 utilisations pour éviter que des hypothèses puissent se former.

2.4 Stimulations douloureuses induites

Le MEDOC TSA II (figure 2) a été utilisé pour appliquer les stimuli douloureux induits par la chaleur sur l'avant-bras gauche (membre défini par défaut dans cette étude). Cet appareil est fréquemment utilisé pour l'induction de douleur expérimentale, il est donc sûr : une température maximale est fixée à 50°C et il comporte la possibilité d'interrompre le stimulus à tout moment par le participant ou l'investigateur. De plus, lors de son utilisation dans de nombreuses études différentes (29, 30), le MEDOC TSA II n'a pas été associé à des blessures des tissus cutanés.

L'EVA, utilisée pour mesurer le ressenti douloureux des stimuli, est une échelle visuelle analogique avec 11 points (0-10) répartis de manière équivalente sur 10 cm, 0 représentant l'absence totale de douleur et 10 la douleur la plus intense imaginable.

Durant la première série de stimuli douloureux, il y a d'abord eu une procédure de calibration, pour juger du seuil de tolérance du participant et ainsi viser une température élicitant une douleur modérée cible d'environ 5/10 sur l'EVA. La calibration consistait en une séquence de stimuli de température croissante, appliqués avec des pauses de 10 à 20 secondes pour permettre à la peau de se refroidir. Lorsque la température maximale tolérable (environ 8/10) était atteinte, des stimuli plus faibles étaient retestés afin de trouver une température élicitant un 5/10 de manière stable dans le temps.

Puis est venue une séquence test principale de 10 stimuli. 7 de ces stimuli étaient délivrés à la température définie comme modérée et ils constituaient les « outcomes of interest ». Ils étaient entremêlés de 3 stimuli à l'intensité légèrement supérieure ou inférieure (+1°C, -0,5°C et -1°C). La séquence test principale était donc la suivante :

- *Mod / Mod / Mod-0.5°C / Mod / Mod+1°C / Mod / Mod / Mod-1°C / Mod / Mod.*

2.5 Pupillométrie

Le Neurolight Algiscan est un appareil qui contient une caméra qui filme la pupille pendant au maximum 60 secondes, sans entrer en contact direct avec l'œil ; il est extrêmement sûr. Il mesure le diamètre de la pupille (DP) et le réflexe de dilatation pupillaire (RDP). Le RPD est l'augmentation du diamètre de la pupille causée par un stimulus nociceptif et l'activation sympathique subséquente (23) ; il est mesuré en % par l'appareil.

De précédentes études ont investigué les liens entre le RDP ou le DP et la douleur. Il a été montré que, dans le post-opératoire immédiat, le RDP est significativement corrélé avec l'intensité de la douleur chez des patients se réveillant d'une anesthésie générale (24). Des changements dans le DP causés par la survenue de contractions utérines ont aussi été mis en évidence chez des femmes pendant l'accouchement (25).

La mesure d'intérêt ici était une éventuelle corrélation entre l'EVA et le RDP.

La même séquence des 5 premiers stimuli douloureux a donc été appliquée en concomitance avec le pupillomètre, évaluant le DP avant et pendant le stimulus, ainsi que le RDP.

L'enregistrement du pupillomètre commençait dès le début de la rampe de chauffage (3 à 4 secondes, selon la température visée) du TSA MEDOC II (afin d'obtenir le DP basal) et durait au total 12 secondes, couvrant donc presque l'entier du stimulus (10 secondes). La pupillométrie demande de garder l'œil ouvert, fixe et sans cligner, ce qui est difficile pendant plus que 10-12 secondes.

2.6 Questionnaires et autres mesures

- Mesure de la douleur ressentie et du désagrément rencontré : échelle visuelle analogique (EVA) (0=pas du tout, 10=extrêmement).
- Mesure standardisée des effets secondaires : GASE (Generic Assessment of Side Effects) (28), questionnaire standardisé sous forme de checklist, où différents symptômes sont listés. Une colonne du questionnaire demande aux participants s'ils estiment que le symptôme présent est en lien avec la médication prise aujourd'hui : si oui, il devient alors un effet secondaire, si non, il reste un symptôme. Le GASE contient aussi une ligne où les participants peuvent rajouter un symptôme qui est présent mais qui ne figure pas dans liste.
- Mesure de l'anxiété : STAI state and trait : allant de 20 à 80 points. Spielberger a développé une échelle en deux mesures : l'anxiété d'état et le trait anxieux. L'anxiété d'état est une peur, une nervosité, un inconfort, mais aussi l'éveil du système nerveux autonome, induits par une situation perçue comme dangereuse. Le trait anxieux est une disposition relativement durable à ressentir le stress, le souci et l'inconfort, soit un trait de personnalité (31).
- Anxiety sensitivity index (ASI) : allant de 0 à 64 points : investigue les croyances autour des manifestations physiques d'anxiété et de leurs conséquences (32).
- Mesure de l'optimisme : LOT : allant de 0 à 24 points : investigue l'optimisme et le pessimisme (33).
- Catastrophisme de la douleur : CAT : allant de 0 à 24 points : investigue la composante de catastrophisme causé par les stimuli douloureux de cette étude (basée sur Edwards, Smiths, Stonerock & Haythornthwaite (34) et Sullivan, Bishop, & Pivik (35)).

Redcap est une plateforme universitaire sécurisée en ligne qui a été utilisée pour recueillir puis gérer les données des participants. Un codage informatique a été initialement nécessaire pour introduire les différents questionnaires (cités ci-dessus) sur la plateforme, permettant ainsi aux participants d'y répondre sur un écran tactile. Une fois l'ensemble de toutes les données collectées via l'écran tactile, il a été possible de les exporter directement dans Excel, permettant ainsi aux investigateurs de gagner du temps et d'éviter des erreurs impliquées dans le fait de reporter dans Excel des données manuscrites.

2.7 Analyses

L'analyse de données extraites de Redcap a été effectuée dans le software IBM SPSS 23.

Des t-tests ont été utilisés pour investiguer s'il existait des différences dans les caractéristiques des deux groupes d'information, pour comparer l'occurrence des symptômes reportés par les participants de chacun des deux groupes, pour examiner le RDP selon l'intensité du stimulus douloureux (low, moderate, intense) et pour établir s'il y avait une différence entre les moyennes de désagrément lié aux effets secondaires.

Des tests de chi-carré ont été utilisés pour tester d'éventuelles différences dans le type d'effets secondaires rapportés d'un groupe à l'autre ainsi que pour comparer le type d'information qui était préféré par les participants de chaque groupe au moment du débriefing.

Un ANOVA a été utilisé pour investiguer les différences d'EVA avant et après la prise médicamenteuse dans chacun des deux groupes.

Une transformation Fisher r à z a été faite pour comparer les corrélations « effets secondaires/analgésie » des deux groupes.

Pour tester d'éventuelles corrélations entre tests psychologiques (LOT, ASI, STAI-T, STAI-S, CAT) d'un côté et réponse analgésique (différences des moyennes VAS avant/après médication) ou occurrence des effets secondaires (GASE) de l'autre, des corrélations de Pearson ont été utilisées, en assumant une distribution normale des données.

Quant au nombre de 66 participants, il a été calculé pour avoir un échantillon avec suffisamment de puissance pour détecter un effet de taille moyenne semblable à celui d'une étude précédente de l'investigatrice principale (étude randomisée clinique avec induction d'effets secondaires (27)). Le calcul prenait aussi en compte l'échec d'induction d'effets secondaires chez certains participants (estimation à environ 10%). Aucun participant n'a souhaité être exclu de l'étude après participation.

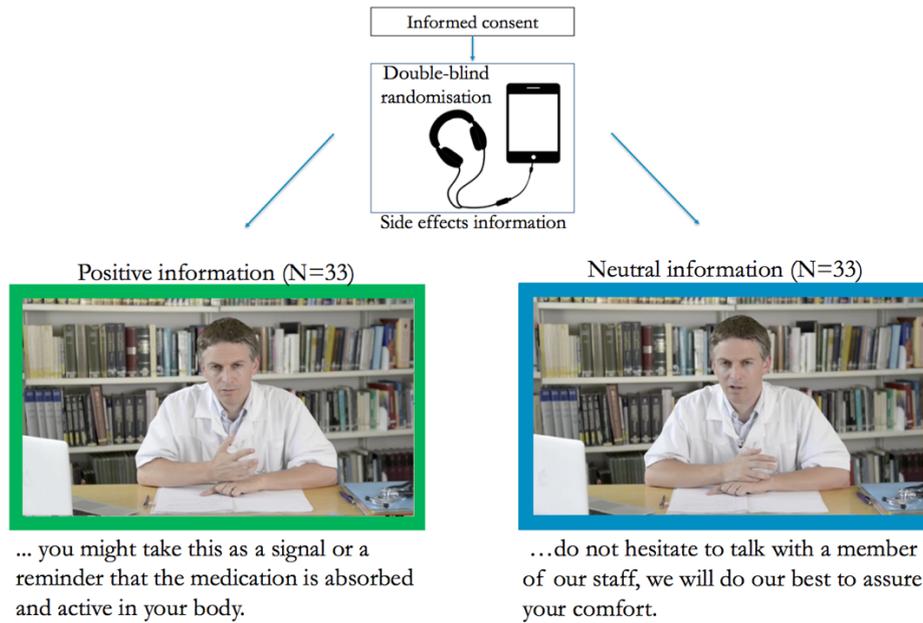


Figure 1 : **Vidéos d'information.** Lors du consentement et avant d'apposer sa signature, le participant visionne une vidéo dans laquelle le médecin ci-dessus parle de la combinaison médicamenteuse antalgique et de ses effets secondaires. Les 66 participants sont randomisés à leur insu : un groupe (N=33) recevant une information positive quant aux effets secondaires, l'autre groupe (N=33) une information neutre (l'essentiel du message modulé est détaillé en anglais juste en dessous).

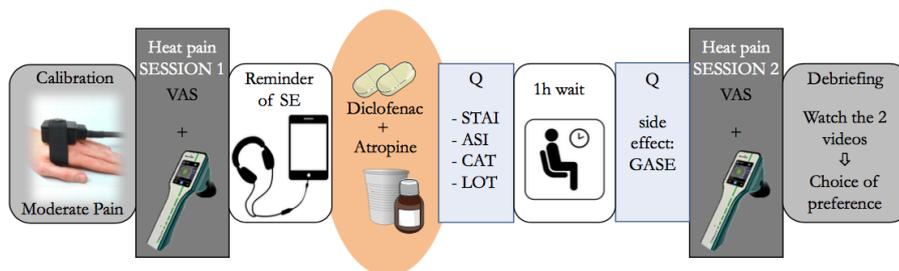


Figure 2 : **Procédure expérimentale :** la série de stimuli douloureux se compose d'abord d'une partie de calibration (l'objet noir posé sur la main est la sonde de stimulation du TSA II), puis d'une partie principale de 10 stimuli, et enfin d'une dernière partie de 5 stimuli couplés à la pupillométrie (réalisée grâce à l'appareil gris, le Neurolight Algiscan). Chaque stimulus est systématiquement reporté sur l'EVA. La première série de stimuli douloureux terminée, le patient visionne la vidéo de rappel sur les effets secondaires, avant de prendre 2 comprimés de diclofénac et des gouttes d'atropine (1.2 mg) dans un verre d'eau. Il remplit ensuite les différents questionnaires investiguant les différents traits psychologiques. Puis, une fois l'heure d'attente écoulée, il revient auprès de l'investigateur pour remplir un questionnaire sur les effets secondaires. La deuxième série de stimuli douloureux prend place, en tout point semblable à la première. Pour finir, le patient reçoit un débriefing sur l'étude et les aspects cachés, et regarde les deux versions existantes de la vidéo, afin de choisir laquelle il préférerait. VAS, Visual Analogue Scale ; SE, Side Effects ; Q, Questionnaires ; STAI, State-Trait Anxiety Inventory ; ASI, Anxiety Sensitivity Index ; CAT, Pain Catastrophizing Scale ; LOT, Life Orientation Test (optimism) ; GASE, Generic Assessment of Side Effects.

3- RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques de l'échantillon

Les deux groupes étaient bien randomisés, sans différence significative pour l'âge, le ressenti douloureux ou les divers questionnaires investiguant les traits psychologiques (tableau 1).

Sample characteristic (n=33/group)	Positive group M (SD)	Neutral group M (SD)
Age, years	24.45 (4.27)	24.15 (4.00)
Temperature for moderate pain (° C)	45.99 (1.58)	46.38 (1.68)
Pre-treatment pain ratings (VAS/10)	4,99 (0,79)	4,80 (1,21)
STAI-S (20 - 80)	30.76 (8.31)	28.27 (8.77)
STAI-T (20 - 80)	37.03 (9.17)	34.18 (9.03)
ASI (0 - 64)	18.15 (7.99)	15.30 (7.50)
CAT (0 - 24)	2.26 (2.31)	1.63 (1.73)
LOT (0 - 24)	8.88 (4.21)	7.39 (4.76)

Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon de participants. Les 2^e et 3^e colonnes se rapportent chacune à un des groupes d'information concernant les effets secondaires de la médication. La 3^e ligne décrit la température moyenne à laquelle les participants décrivaient une douleur modérée sur leur avant-bras. La 4^e ligne concerne le report sur l'EVA du ressenti douloureux suite aux stimuli de chaleur produit par le MEDOC TSA II, et ceci avant d'avoir pris la combinaison antalgique.

Le p a été fixé à <0.05. VAS, Visual Analogue Scale (EVA, échelle visuelle analogique) ; STAI-S, State-Trait Anxiety Inventory-State ; STAI-T, State-Trait Anxiety Inventory-Trait ; ASI, Anxiety Sensitivity Index ; CAT, Pain Catastrophizing Scale ; LOT, Life Orientation Test (optimism).

3.2 Symptômes et effets secondaires

Un résultat principal de cette étude a été que le groupe ayant reçu l'information positive a reporté plus d'effets secondaires (c'est-à-dire les symptômes qu'ils attribuaient à la médication) que le groupe ayant reçu l'information neutre ($t(64)=-2.703$, $p=0.009$). En effet, 1.70 effet secondaire par participant était reporté en moyenne dans le groupe positif, contre 0.91 en moyenne dans le groupe neutre (figure 3). De manière intéressante, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant au nombre de symptômes rapportés totaux. Il s'agit là de l'ensemble des symptômes rapportés, incluant ceux que les participants attribuaient à la médication –les effets secondaires– et d'autres non attribués, par exemple des lombalgies ou des insomnies ($t(64)=0.332$, $p=0.741$) (figure 3).

La moyenne des notes du désagrément lié aux effets secondaires se situait à 1.47 (sur 10) dans le groupe positif et à 1.63 (sur 10) dans le groupe neutre, sans différence significative entre les deux groupes ($t(63)=0.420$, $p=0.676$).

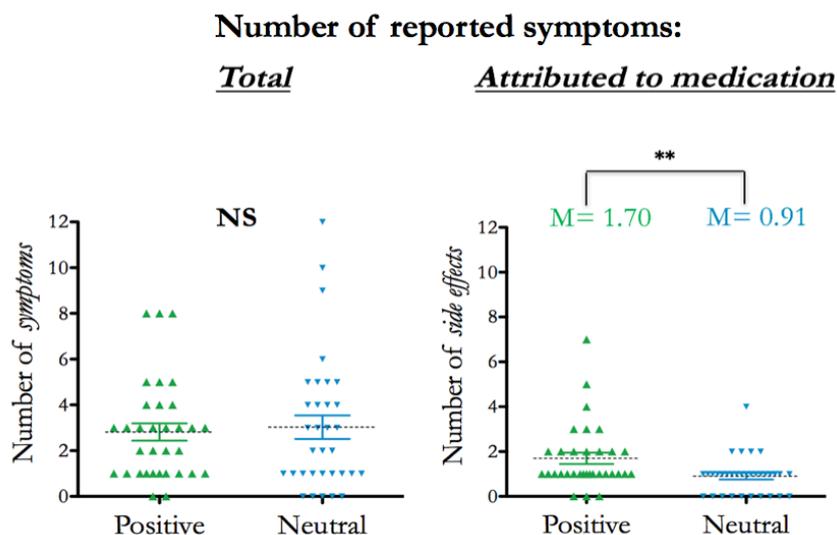


Figure 3 : Nombre de symptômes reportés par les participants, selon le groupe d'information auquel ils appartenaient (positif en vert, neutre en bleu). Les symptômes ont été mesurés par le questionnaire standardisé GASE (Generic Assessment of Side Effects).

Le graphique de gauche prend en compte tous les symptômes reportés par les participants, tandis celui de droite prend en compte les effets secondaires (c.à.d. symptômes attribués aux médicaments) reportés par les participants. Chaque triangle représente un participant.

**= $p<0.01$, NS= $p=0.741$

Le top-5 des effets secondaires les plus rapportés sur le GASE était : une sécheresse buccale, une fatigue/manque d'énergie, des vertiges, des céphalées et des palpitations/arythmies cardiaques. Parmi ces symptômes, quand on compare leur occurrence dans les deux groupes, seule la sécheresse buccale apparaissait significativement plus souvent dans le groupe positif que le neutre ($\chi^2=4.36$, $p<0.037$) (tableau 2).

Symptoms attributed to med	P	N	p
Dry mouth	26	18	0.037
Vertigo	5	1	0.087
Headache	5	1	0.087
Fatigue/lack of energy	4	3	0.69
Palpitation/arrhythmia	3	1	0.30
Else	13	6	-
Total	56	30	-

Tableau 2 : **Top-5 des effets secondaires (= symptômes attribués à la médication) rapportés par les participants.** Les 2^e et 3^e colonnes se rapportent chacune à un des groupes d'information concernant les effets secondaires de la médication : P en vert pour positif, N en bleu pour neutre. La catégorie « else » contient les autres effets secondaires listés dans le GASE ainsi que ceux rajoutés par les participants.

À noter que si la sécheresse buccale a été rapportée 26 fois chez les participants ayant reçu une information positive, elle représente réellement 26 participants. Tandis que sur la ligne « else », 13 effets secondaires ont été rapportés chez les participants ayant reçu une information positive, mais ils représentent en fait moins que 13 participants : un participant pouvant en effet avoir et rapporter deux ou plus effets secondaires faisant partie de la catégorie « else ».

Le p a été fixé à <0.05.

3.3 Analgésie

Quant à l'analgésie, elle a été observée dans les deux groupes (effets du traitement : $F(1,64)=35.7$, $p<0.0001$), sans différence significative selon le type d'information reçu par les participants (effet de l'information : $F(1,64)=0.39$, $p>0.5$), et sans interaction significative entre le traitement et l'information (figure 4).

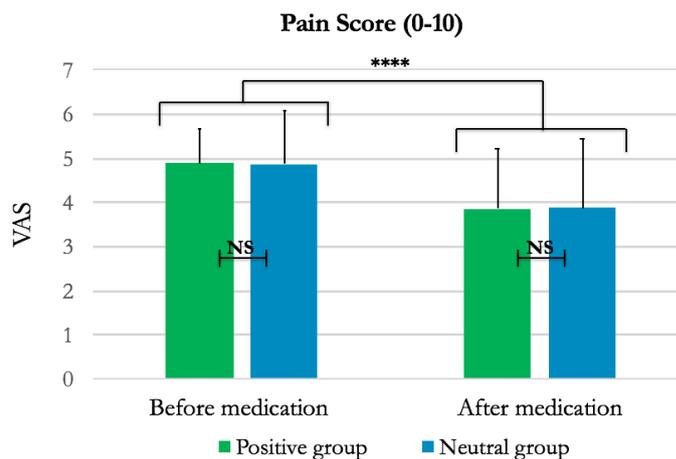


Figure 4 : **Moyennes des notes EVA (VAS de 0 à 10)** attribuées par les participants à chacun des 7 stimuli de la même intensité modérée (les « outcomes of interest »), pour les deux séries de stimuli (avant et après avoir reçu la médication). Les colonnes vertes représentent les participants ayant reçu l'information positive quant aux effets secondaires, les colonnes bleues ceux qui ont reçu l'information neutre.

****= $p<0.0001$, NS : non significatif

Cependant, dans le groupe qui a reçu l'information positive, une corrélation a été trouvée entre le nombre d'effets secondaires et l'analgésie ($r=-0.456$, $p=0.006$) : plus l'on reporte d'effets secondaires, plus l'on a d'analgésie. Cette corrélation n'était pas significative dans le groupe neutre ($r=-0.157$, $p=0.383$). La différence entre ces deux corrélations n'était pas significative ($z=-1.26$, $p=0.207$) (figure 5).

Correlation between number of SE and analgesia

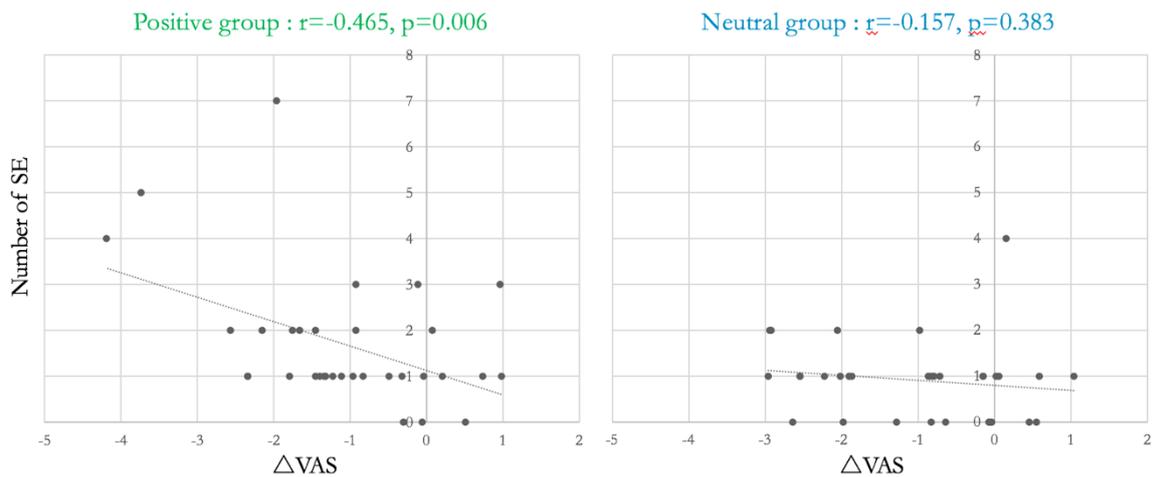


Figure 5 : **corrélation entre le nombre d'effets secondaires et l'analgésie.** Chaque point représente 1 des 33 participants de chacun des deux groupes. Le graphe de gauche concerne le groupe ayant reçu l'information positive, celui de droite la neutre. L'axe des ordonnées représente le nombre d'effets secondaires reportés par le participant, celui des abscisses la différence entre la moyenne des notes EVA avant et la moyenne des notes EVA après la prise médicamenteuse (plus le chiffre sur l'axe des abscisses est négatif, plus l'analgésie est grande).

3.4 Préférence d'information au débriefing

Au moment du débriefing final et après visionnage des deux versions de la vidéo d'information sur les effets secondaires, 85% des participants du groupe positif préféraient la variante positive de l'information, quand les autres 15 % préféraient la version neutre. Quant au groupe neutre, 55% d'entre eux préféraient la variante neutre de l'information et 45% la positive, montrant une répartition significativement différente des préférences entre les 2 groupes ($\chi^2 = 7.17$, $p < 0.0074$). S'il l'on prend les 66 participants ensemble, 43 (soit 65%) d'entre eux préféraient l'information positive, les 23 restant l'information neutre (Figure 6).

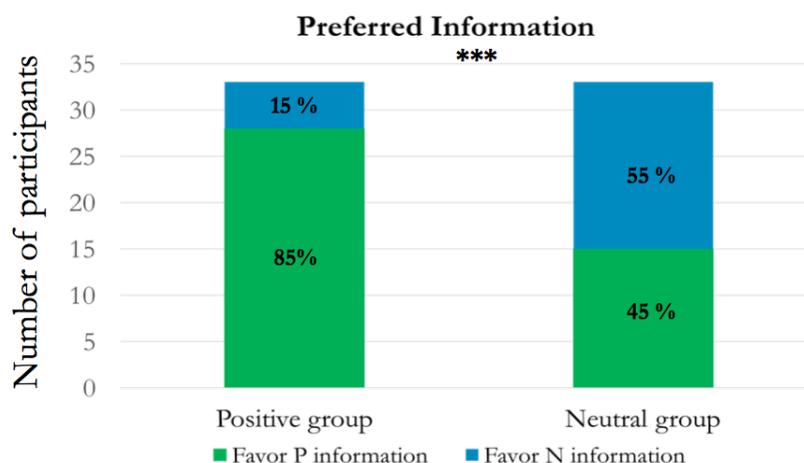


Figure 6 : **Information préférée des participants.** En vert, les participants préférant l'information positive à la neutre, au moment du débriefing final quand l'investigateur leur pose la question de leur version préférée de l'information sur les effets secondaires. En bleu, les participants préférant l'information neutre à la positive. La colonne de gauche concerne les 33 participants ayant reçu l'information positive, celle de droite les 33 participants ayant reçu l'information neutre.

***= $p < 0.001$

3.5 Traits psychologiques, effets secondaires et analgésie

Concernant les traits psychologiques testés par différents questionnaires, une corrélation a été trouvée dans le groupe qui a reçu l'information positive : plus on est optimiste (sur le score LOT), moins on reporte d'effets secondaires ($r=-0.349$, $p=0.046$). Cette corrélation n'était pas significative dans le groupe neutre ($r=-0.001$, $p=0.997$) (figure 7). Il faut relever la présence dans le groupe positif d'un participant qui a reporté 7 effets secondaires et qui semble porter cette corrélation.

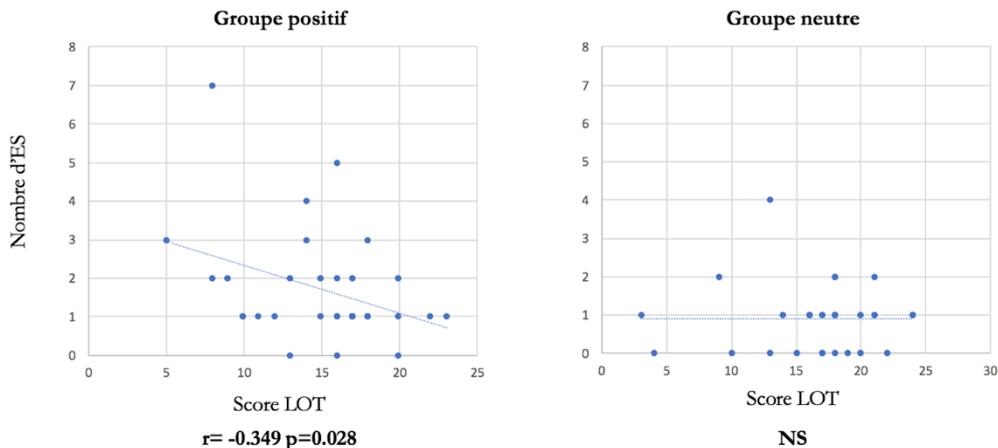


Figure 7 : **Optimisme et nombre d'effets secondaires.** Chaque point représente 1 (ou plusieurs s'ils ont à la fois le même score LOT et le même nombre d'ES) des 33 participants de chacun des deux groupes (information positive et information négative quant aux effets secondaires). L'axe des ordonnées représente le nombre d'effets secondaires reportés par le participant, celui des abscisses son score au questionnaire LOT. Ce dernier investigate l'optimisme et le pessimisme, et peut aller de 0 (très pessimiste) à 24 points (très optimiste).

Une autre corrélation a été trouvée dans le groupe qui a reçu l'information neutre : plus on est sensible aux symptômes de l'anxiété (selon le score ASI), plus on reporte d'effets secondaires ($r=0.455$, $p=0.008$). Cette corrélation n'était pas significative dans le groupe positif ($r=0.267$, $p=0.133$) (figure 8).

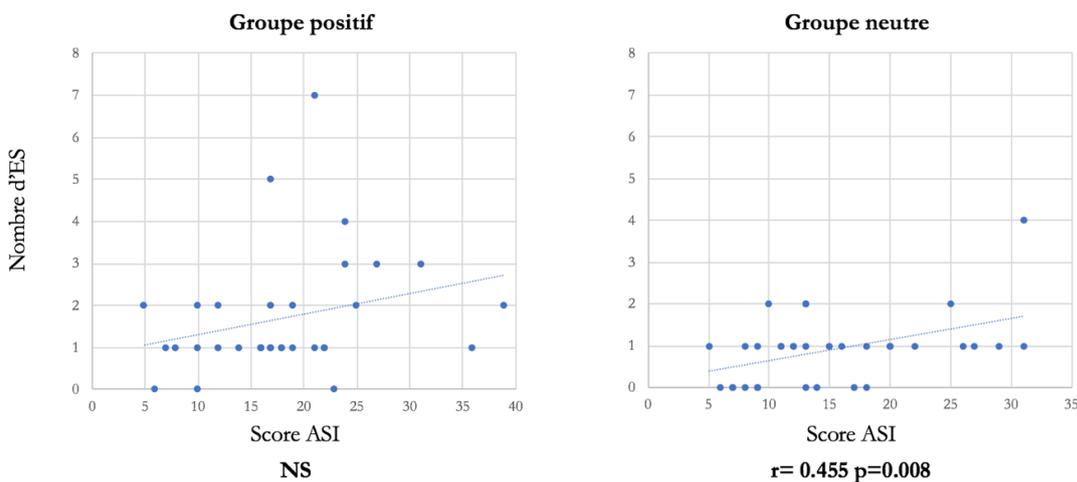


Figure 8 : **Sensibilité aux symptômes de l'anxiété et nombre d'effets secondaires.** Chaque point représente 1 (ou plusieurs s'ils ont à la fois le même score ASI et le même nombre d'ES) des 33 participants de chacun des deux groupes (information positive et information négative quant aux effets secondaires). L'axe des ordonnées représente le nombre d'effets secondaires reportés par le participant, celui des abscisses son score au questionnaire ASI. Ce dernier investigate les croyances autour des manifestations physiques de l'anxiété et de leurs conséquences, et peut aller de 0 (aucune sensibilité aux symptômes de l'anxiété) à 64 points (très sensible aux symptômes de l'anxiété).

Pour le reste des questionnaires (STAI-S, STAI-T, CAT), aucune autre corrélation entre le score et le nombre d'effets secondaires n'a été mise en évidence, que ce soit dans le groupe positif (respectivement $r=0.202$, $p=0.260$; $r=0.265$, $p=0.136$; $r=-0.062$, $p=0.739$) ou dans le neutre (respectivement $r=0.020$, $p=0.910$; $r=0.208$, $p=0.246$; $r=0.105$, $p=0.573$).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'analgésie et les différents traits psychologiques (LOT, ASI, STAI-S, STAI-T, CAT), que ce soit dans le groupe positif (respectivement $r=0.043$, $p=0.814$; $r=0.168$, $p=0.349$; $r=0.185$, $p=0.304$; $r=-0.011$, $p=0.952$; $r=0.210$, $p=0.257$) ou dans le groupe neutre (respectivement $r=0.070$, $p=0.697$; $r=0.084$, $p=0.641$; $r=-0.056$, $p=0.758$; $r=-0.045$, $p=0.806$; $r=-0.052$, $p=0.781$).

3.6 Pupillométrie

L'augmentation du RDP était plus marquée lors des stimuli de plus forte intensité par rapport à ceux d'intensité modérée (les « outcomes of interest ») ($t(327)=2.736$, $p=0.0197$). La différence low-moderate et la différence low-high n'étaient pas significatives (respectivement $t(327)=0.7985$, $p>0,9999$; $t(327)=1.582$, $p=0.3438$) (figure 9).

Le RDP ne corrèle pas avec les mesures subjectives de la douleur (notes EVA) au niveau individuel des participants.

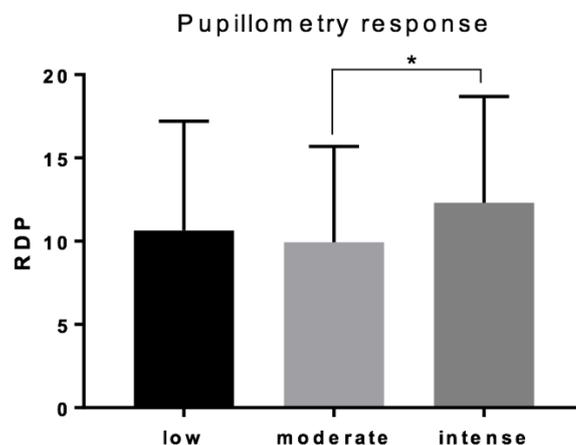


Figure 9 : **Pupillométrie.** L'axe des ordonnées représente le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) qui donne l'augmentation du diamètre de la pupille en %, celui des abscisses les trois différents types de stimuli douloureux (de plus faible intensité ($-0,5^{\circ}\text{C}$), d'intensité modérée (les « outcomes of interest », individuels à chaque participant) et de plus forte intensité ($+1,0^{\circ}\text{C}$)).

*= $p<0.05$

4- DISCUSSION ET CONCLUSION

Le but de notre étude était d'augmenter l'effet placebo-like chez des participants sains en présentant d'une manière positive les informations sur les effets secondaires induits d'un médicament antalgique. Par une communication verbale spécifique et standardisée, nous espérions majorer l'analgésie dans le groupe qui avait reçu une information positive, par rapport à ceux qui avaient reçu une information neutre, en liant l'expérience d'effets secondaires au soulagement.

Il est intéressant de noter que dans ce modèle d'interaction clinique la présentation des effets secondaires d'une manière positive a exacerbé l'attribution de symptômes au médicament. Nous savons que l'information joue un rôle important dans la variabilité de ces symptômes (36). Il est aussi connu que discuter des effets secondaires peut mener à un effet nocebo (18, 19). De manière succincte, l'effet nocebo est un symptôme ou un effet négatif qui n'est pas attribuable aux propriétés pharmacologiques du traitement. Cependant, dans notre étude, le report d'effets secondaires (c'est-à-dire les symptômes attribués par les participants à la médication) n'était pas associé à un désagrément conséquent : on peut donc considérer ceux-ci comme des effets secondaires bénins. De plus, dans le groupe positif, on ne peut réellement parler d'effet néfaste dans notre modèle d'interaction clinique, les effets secondaires étant corrélés à un effet favorable (et c'est bien ce qui était suggéré avec l'information positive) : plus les effets secondaires étaient nombreux, plus l'analgésie était présente.

Dès lors, la question est de savoir si un symptôme bénin est plus facilement attribué ou non à un traitement. En effet il est décrit qu'avoir connaissance d'effets secondaires non spécifiques (comme la fatigue, des nausées, des céphalées, des vertiges, une difficulté à se concentrer) exacerbe la fréquence avec laquelle ceux-ci sont expérimentés et reportés (37). De plus, dans notre étude, l'information positive présentait l'occurrence de ces symptômes comme un événement souhaitable, menant possiblement à une attention plus importante ou à un certain biais de réponse favorable des participants envers ces symptômes. Ceci a peut-être eu pour résultat un plus grand report d'effets secondaires dans le groupe positif. Cependant, ceci est hypothétique : nous n'avons en effet pas mesuré si les participants avaient une attention augmentée envers les effets secondaires ou les trouvaient plus désirables, car cela aurait pu mettre en péril l'aveugle de l'étude et la modulation derrière.

Nous n'avons pas obtenu une différence significative d'analgésie entre les deux groupes. Cependant, il faut relever qu'à l'intérieur du groupe positif, plus les participants rapportaient d'effets secondaires, plus ils avaient une analgésie importante. Ceci met en avant d'une certaine manière la réussite de la manipulation à travers la modulation de l'information, avec l'augmentation conséquente de l'effet placebo-like. Ainsi, en ayant joué sur des effets secondaires communs d'un médicament (notamment la sécheresse de bouche induite par l'atropine), une analgésie placebo-like a été créée.

Le fait que la différence d'analgésie soit détectée uniquement à l'intérieur du groupe positif, comme corrélation et non comme différence entre les deux groupes, soulève plusieurs commentaires :

- On pourrait argumenter que la modulation était trop subtile : une dizaine de secondes uniquement était dissemblable d'un type d'information à l'autre. Cependant, nous constatons une différence d'un groupe à l'autre sur le plan du nombre d'effets secondaires suite à cette intervention mineure, ce qui suggère tout de même un impact de celle-ci.
- On pourrait aussi penser que la modulation était trop impersonnelle à cause de l'utilisation de la vidéo comme vecteur de l'information médicale sur les effets secondaires, et que ceci pourrait avoir eu un impact sur la crédibilité ou sur l'attention portée au message lui-même. Cependant, ceci a

tout d'abord été fait pour protéger le double aveugle. De plus, des données d'autres études montrent que les patients arrivent à retenir des informations de ce type de message vidéo (38, 39, 40). Enfin, aucun des participants n'a questionné la crédibilité des vidéos, ni l'expertise du médecin qui y était représenté.

- Une autre limitation peut résider dans le choix de l'atropine pour l'induction d'effets secondaires (typiquement une légère sécheresse buccale). Aurait-il fallu une substance créant plus d'effets secondaires (en moyenne 1.70 effet secondaire par participant dans le groupe positif, contre 0.91 dans le groupe neutre, ce qui est relativement bas) ou plus intenses (moyenne des notes du désagrément lié aux effets secondaires à 1.47 dans le groupe positif et à 1.63 dans le groupe neutre, ce qui est peu désagréable), afin d'induire une différence d'analgésie entre les deux groupes d'information ? On pourrait donc avancer l'hypothèse qu'avec un médicament inducteur d'effets secondaires plus désagréables et/ou plus nombreux, une différence d'analgésie entre le groupe positif et le groupe négatif aurait peut-être pu être obtenue.

Par ailleurs, un but secondaire de cette étude était d'étudier d'éventuelles différences de réponse à une information positive selon des traits psychologiques. Notre résultat pourrait légèrement suggérer que tout le monde n'est pas égal face à une modulation d'information. Deux corrélations mises en évidence concernent les effets secondaires reportés :

- dans le groupe positif : les optimistes ont rapporté moins d'effets secondaires. Ce résultat concorde avec une étude, où il a été remarqué que, lorsqu'il leur était dit qu'ils allaient ingérer une substance faussement prétendue active, les participants optimistes avaient tendance à moins reporter les symptômes que les pessimistes (41). Néanmoins, notre corrélation est faible et est probablement portée par l'outlier qui a présenté 7 effets secondaires, et elle ne résisterait pas à une correction pour des multiples comparaisons.

- dans le groupe neutre : plus les participants sont sensibles aux symptômes de l'anxiété (c'est-à-dire plus ils sont susceptibles de ressentir ou d'être perturbés par des manifestations physiques d'anxiété et de leurs conséquences), plus ils vont reporter d'effets secondaires. Une étude (42) pourrait amener des explications à cette corrélation, en décrivant que l'amplification somatosensorielle était un prédicteur d'effets secondaires reportés par les patients. L'amplification somatosensorielle a été décrite (43) comme la tendance à ressentir les sensations somatiques et viscérales comme inhabituellement intenses, angoissantes et perturbantes ; on peut la considérer comme une sorte de mesure apparentée à l'ASI. Nous n'avons pas retrouvé la même corrélation dans le groupe positif. Il est possible qu'une réelle différence entre les deux groupes existe, due au fait que l'interprétation positive des effets secondaires ait pu émousser une sorte d'hypervigilance anxieuse. En ayant mis un spin positif au fait d'avoir des effets secondaires, les participants de nature moins réceptive à leurs symptômes pourraient avoir eu tendance à en rapporter plus qu'ils ne l'auraient habituellement fait.

Par rapport aux autres mesures psychologiques testées (le catastrophisme ou l'anxiété selon STAI-T et STAI-S), aucune corrélation n'a été trouvée entre eux et les effets secondaires.

De notre essai de corrélérer l'aptitude à développer une analgésie placebo à certaines mesures psychologiques, il n'y a eu aucun résultat significatif, possiblement en raison des limitations suivantes :

- D'une part, notre échantillon était relativement petit (N=66). Le nombre de participants a cependant été calculé pour avoir un échantillon avec suffisamment de puissance pour détecter un effet de taille moyenne, comme celui détecté dans une étude antérieure de l'investigatrice principale, qui utilisait un dessin semblable d'effets secondaires induits, mais cette fois dans un modèle d'étude randomisée contrôlée (27).

- D'autre part, les participants sains ont été choisis afin de réaliser une preuve de concept. Évidemment, les volontaires jeunes (moyenne d'âge 24 ans) et sains, avec des scores d'anxiété peu extrêmes, ne sont pas représentatifs des patients douloureux chroniques qui consultent

habituellement dans un centre d'antalgie, et la prise d'un médicament en dose unique pour tolérer une douleur induite implique des éléments motivationnels bien différents de ceux entrant en jeu dans une prise chronique pour une douleur persistante qui a un impact sur la fonction quotidienne. Les volontaires sains constituent néanmoins une étape essentielle et nécessaire, éthiquement et scientifiquement, pour justifier une étude plus complexe dans une population clinique.

Un manque de puissance a pu résulter de ces limitations, nous restreignant peut-être dans nos possibles découvertes et interprétations des mesures secondaires. Il est néanmoins important de rappeler que l'absence de corrélations dans notre modèle d'interaction clinique ne signifie pas qu'elles n'existent pas. Dans le cas de l'éventuelle corrélation entre mesures psychologiques et analgésie, il n'existe par exemple pas de test permettant de distinguer ce qui est analgésie médicamenteuse et ce qui est analgésie placebo-like, et cela complexifie encore la donne.

Quant à la question de l'explication préférée, au moment du débriefing final quand l'aveugle du participant était levé et l'autre version de la vidéo visionnée, le fait que la majorité des participants dans chaque groupe (85% dans le positif et 55% dans le neutre) préférèrent la version qui leur avait initialement été attribuée (au hasard) pose la question de l'existence d'un effet d'ordre.

On a trouvé un tel phénomène dans une étude pilote précédemment menée par la même équipe sur des patients en salle d'attente du même centre d'antalgie tertiaire, auxquels on présentait deux vidéos au contenu positif/neutre semblable, en leur demandant pour chaque message dans quelle mesure ils le trouvaient crédible et rassurant. Les messages étaient présentés en ordre pseudo-randomisé et donnaient une information différentielle quant aux effets secondaires des médicaments (un message positif et un message neutre, ressemblants à ceux de notre étude), demandant au patient de s'imaginer être en consultation avec le médecin de la vidéo. Cette étude a montré un effet de l'ordre de présentation des vidéos : la première vidéo d'information était plus rassurante et crédible que la deuxième. Le but de cette étude était cependant différent de la nôtre ; il s'agissait de vérifier si une information positive hypothétique (non liée à un traitement réellement donné) quant aux effets secondaires bénins pouvait être crédible et rassurante : il s'est avéré que cette explication positive avait de bonnes notes sur ces deux points, mais plus basses que celles de l'information neutre, surtout si l'explication positive était présentée en deuxième (44). On avait conclu à une possible impression de manipulation pour les patients, et à l'impossibilité de tester ce genre de messages dans un dessin cross-over.

La prochaine étape dans l'élan de cette recherche serait d'appliquer ce genre de modulation de la communication dans une vraie interaction clinique chez des patients lors de l'introduction d'une médication chronique, afin de voir s'ils présenteraient les mêmes effets. De manière plus générale, les liens entre l'information, les effets secondaires et les bénéfices du traitement devraient être étudiés plus en profondeur afin de, on l'espère, optimiser l'étape importante et complexe que constitue l'introduction d'un nouveau médicament, surtout dans un contexte où les médicaments en question sont connus pour causer de nombreux effets secondaires. Des discussions éthiques prennent toujours place à ce sujet (45) et des modèles ont été proposés, comme le « contextualized informed consent » (26). Il n'en reste pas moins que la dichotomie entre le *primum non nocere* et le concept plus moderne de consentement libre et éclairé persiste toujours, ajoutant une couche de complexité à chaque interaction avec un patient. Mais ceci fait aussi l'intérêt et la beauté du métier de médecin.

4.2 Conclusion

Notre modèle d'interaction clinique démontre que présenter les effets secondaires d'une manière positive peut exacerber le report de ceux-ci, sans désagrément majeur, et lier leur expérience à une analgésie majorée. De plus, la majorité de nos participants souhaiterait recevoir l'information positive par rapport à la neutre.

Nous n'avons pas été capables d'augmenter globalement l'analgésie dans le groupe ayant reçu l'information positive, peut-être au vu d'effets secondaires plutôt légers et peu nombreux. La suite de cette recherche pourrait déterminer si les patients chez lesquels une médication chronique est introduite présenteraient les mêmes effets.

5- BIBLIOGRAPHIE

1. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. *The New England Journal of Medicine*, N Engl J Med. 2015 July; 373;1.
2. Berna C. Chapter : L'effet placebo en antalgie. In: Perruchoud C, Editor. *Manuel Pratique d'algologie*. Paris : Elsevier Masson. 2017.
3. Peerdeman KJ, van Laarhoven AI, Keij SM, et al. Relieving patients' pain with expectation interventions: A meta-analysis. *PAIN*. 2016; 157(6):1179-91.
4. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, *Pharmacol Rev*. 2015 July; 67:697-730.
5. Berna C., Zion S., Kelley JM. Chapter: The placebo effect in the clinical setting: Considerations for the pain practitioner. In: Warfield CA, Bajwa ZH, Wooton RJ, Editors. *Principles and Practice of Pain Medicine*, 3rd edition. New York: McGraw-Hill. 2015.
6. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience*. 2015 October; 307:171-190.
7. Benedetti F. Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008 February; 48:33-60.
8. Colloca L, Klinger R, Herta F, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *PAIN*. 2013 April; 154(4):511-514.
9. Colloca L, Grillon C. Understanding Placebo and Nocebo Responses for Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*, *Curr Pain Headache Rep*. 2014 June; 18(6):419.
10. Corsi N, Colloca L. Placebo and Nocebo Effects: The Advantage of Measuring Expectations and Psychological Factors. *Frontiers in Psychology*, *Front Psychol*. 2017 March; 8:308.
11. Arve Flaten M, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjørkedal E. The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, Phil. Trans. R. Soc. B*. 2011 June; 366:1818-1827.
12. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*. 2009 September; 47(3):987-994.
13. Kessner S, Forkmann K, Ritter C, Wiech K, Ploner M, Bingel U. The effect of treatment history on therapeutic outcome: psychological and neurobiological underpinnings. *Public Library of Science One*, *PLoS One*. 2014 October; 9(10):e109014.
14. Lyby PS, Aslaksen PM, Arve Flaten M. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *PAIN*. 2011 October; 152:2405–2412.
15. Lyby PS, Forsberg JT, Åsli O, Arve Flaten M. Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN*. 2012 May; 153:1114–1121.
16. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends in Molecular Medicine*, *Trends Mol Med*. 2015 May; 21(5):285-94.
17. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H. Placebo analgesia: Clinical applications. *PAIN*. 2014 June; 155(6):1055-1058.
18. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartoletti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *The Journal of Sexual Medicine*, *J Sex Med*. 2007 November; 4(6):1708-12.
19. Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *Clin Pharmacol Ther*. 1987 September; 42(3):250-3.

20. Bingel U. Avoiding Nocebo Effects to Optimize Treatment Outcome. *Journal of the American Medical Association, JAMA*. 2014 July; 312(7):693-694.
21. Leknes S, Berna C, Lee MC, Snyder GD, Biele G, Tracey I. The importance of context: When relative relief renders pain pleasant. *PAIN*. 2013 March; 154(3):402-10.
22. Lee MC and Tracey I. Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *British Journal of Anaesthesia, Br J Anaesth*. 2013 July; 111(1):64-72.
23. Lavolaine J. Évaluation du réflexe de dilatation pupillaire comme outil de monitoring de l'analgésie chez le patient de réanimation. *Médecine humaine et pathologie*. 2012.
24. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective Assessment of the Immediate Postoperative Analgesia Using Pupillary Reflex Measurement. *Anesthesiology*. 2012 May; 116(5):1006-1.
25. Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of Pain During Labor with Pupillometry: A prospective Observational Study. *Anesthesia and Analgesia, Anesth Analg*. 2013 May; 116(5):1057-6.
26. Wells RE, Kaptchuk TJ. To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent. *American Journal of Bioethics, Am J Bioeth*. 2012 March; 12(3):22-29.
27. Berna C, Kirsch I, Zion SR, Lee YC, Jensen KB, Sadler P, Kaptchuk TJ, Edwards RR. Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial. *PAIN*. 2017 June; 158(6):1014-1020.
28. Rief W, Barsky AJ, Glombiewski JA, Nestoriuc Y, Glaesmer H, Braehler E. Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 April; 20(4):405-152011.
29. Kessner S, Sprenger c, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of Oxytocin on Placebo Analgesia: A Randomized Study. *Journal of the American Medical Association, JAMA*. 2013 October; 310(16):1733-5.
30. Loggia ML, Jensen K, Gollub RL, Wasan AD, Edwards RR, Kong J. The catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met polymorphisms affects brain responses to repeated painful stimuli. *Public Library of Science One, PLoS One*. 2011 November; 6(11):e27764.
31. Spielberger CD, Sydeman SJ. State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. In: Maruish ME, editor. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1994. p. 292-321.
32. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy, Behav Res Ther*. 1986; 24(1):1-8.
33. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A re-evaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology, J Pers Soc Psychol*. 1994; 67:1063-1078.
34. Edwards RR, Smith MT, Stonerock G, Haythornthwaite JA. Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. *The Clinical Journal of Pain, Clin J Pain*. 2006 October; 22(8):730-737.
35. Sullivan M J L, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment, Psychol Assess*. 1995; 7:524-532.
36. Barsky AJ. The Iatrogenic Potential of the Physician's Words. *Journal of the American Medical Association, JAMA*. 2017 October; published online.
37. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *Journal of the American Medical Association, JAMA*. 2002; 287(5):622-627.

38. Winter M, Kam J, Nalavenkata S, Hardy E, Handmer M, Ainsworth H, Lee WG, Louie-Johnsun M. The use of portable video media vs standard verbal communication in the urological consent process: a multicentre, randomised controlled, crossover trial. *BJU International*, *BJU Int.* 2016 November; 118(5):823-828.
39. Lin SY, Huang HA, Lin SC, Huang YT, Wang KY and Shi HY. The effect of an anaesthetic patient information video on perioperative anxiety. *European Journal of Anaesthesiology*, *Eur J Anaesthesiol.* 2016 February; 33:134–139.
40. Jjala HA, French JL, Foxall GL, Hardman JG and Bedfordth NM3. Effect of preoperative multimedia information on perioperative anxiety in patients undergoing procedures under regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, *Br J Anaesth.* 2010 February: 104(3):369–74 (2010).
41. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, *J Psychosom Res.* 2005 February; 58(2):121–127.
42. Doering BK, Szécsi J, Bárdos G, Köteles F. Somatosensory Amplification Is a Predictor of Self-Reported Side Effects in the Treatment of Primary Hypertension: a Pilot Study. *International Society of Behavioral Medicine*, *Int J Behav Med.* 2016 June; 23(3):327-33.
43. Sayar K, Barsky AJ, Gulec H. Does somatosensory amplification decrease with antidepressant treatment? *Psychosomatics.* 2005 July-August; 46(4):340-4.
44. Knezevic I. Une enquête sur les effets secondaires médicamenteux et les attentes des patients. *Travail de maîtrise, Université de Lausanne.* 2016 December.
45. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-Attributed Adverse Effects in Placebo Groups: Implication for Assessment of Adverse Effects. *Archives of Internal Medicine*, *Arch Intern Med.* 2006 January; 166(2):155-60.