

Mémoire de Maîtrise en Médecine

Enquête sur les effets secondaires médicamenteux et attentes des patients

Etudiante

Ivana Knezevic

Tutrice

Prof. Isabelle Décosterd

Service d'anesthésiologie, centre d'antalgie, CHUV

Co-tutrice

Dre Chantal Berna Renella

Service d'anesthésiologie, centre d'antalgie, CHUV

Expert

Prof. Friedrich Stiefel

Département de psychiatrie, service de psychiatrie de liaison,
CHUV

Lausanne 2015-2016

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
1.1 Effet placebo et modulation des attentes.....	1
1.2 Rôle de la crédibilité	1
1.3 Attentes négatives, effet « nocebo », et facteurs de risque.....	2
1.4 Les effets secondaires dans le contexte thérapeutique	3
1.5 Modification des attentes basées sur des effets secondaires.....	4
1.6 Objectifs.....	4
2. METHODOLOGIE	5
2.1 Participants.....	5
2.2 Déclaration d'éthique	5
2.3 Vidéos (voir CD en attachement)	5
2.4 Questionnaires validés (voir annexe)	6
2.5 Procédure	7
2.6 Analyses des données.....	8
3. RESULTATS	10
3.1 Données descriptives de l'échantillon.....	10
3.2 Effet de scénario et d'ordre de présentation sur le score de crédibilité et réassurance	10
3.3 Préférence des scénarios en fonction de l'ordre de présentation.....	11
3.4 Corrélations des questionnaires validés avec les scores de crédibilité et réassurance	12
3.5 Sous-population de patients souffrant de douleurs chroniques	13
3.6 Sous-population de patients rapportant des effets secondaires actuels	14
4. DISCUSSION ET CONCLUSIONS	15
5. REMERCIEMENTS	18
6. REFERENCES	19
6. ANNEXE	24
Annexe 1: The beliefs about medicine questionnaire specific (BMQ specific)	24
Annexe 2: Q-No questionnaire	24
Annexe 3: The perceived sensitivity to medicines (PSM)	25
Annexe 4: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	25
Annexe 5 : Pain catastrophizing scale (PCS)	27

1. INTRODUCTION

1.1 Effet placebo et modulation des attentes

L'efficacité d'un traitement repose sur deux composantes principales : la première découle de l'effet pharmacologique spécifique du traitement tandis que la seconde est une composante plus subtile qui relève de la perception individuelle, du contexte et des attentes du patient (Benedetti et al. 2003; Amanzio and Benedetti 1999). Cette partie d'effet thérapeutique plus subjective, dit « effets non spécifiques des médicaments », ou « effet placebo-like » relève de l'effet placebo.

En effet, de nombreuses études ont permis de démontrer grâce à des techniques sophistiquées de neurobiologie, neuropharmacologie et d'imagerie cérébrale que l'effet placebo est un phénomène psychobiologique complexe impliquant le circuit central inhibiteur de la douleur (Benedetti 2008; Enck et al. 2008; Bingel et al. 2011; Amanzio and Benedetti 2012) et reposant d'une part sur des *attentes positives* et d'une autre sur des mécanismes d'apprentissage (Benedetti et al. 2003; Finniss et al. 2010; Klosterhalfen et al. 2009).

Il est possible de moduler positivement les attentes des patients par des suggestions. Ainsi, on peut obtenir un effet bénéfique d'une substance inerte (effet placebo) (Benedetti et al. 2003), ou un effet majoré d'une substance active (effet placebo-like) (Peerdeman et al. 2016).

Divers travaux se sont intéressés à l'utilisation de suggestions ou explications positives concernant des médicaments ou des actes médicaux. Un exemple relevant démontre qu'une simple différence de communication peut améliorer la perception de la douleur par les patients (Varelmann et al. 2010). Dans cette étude, un collectif de parturientes a été assigné à deux groupes différents lors des préparatifs pour la pose d'un péridurale antalgique: un groupe a reçu une explication habituelle: « Vous allez sentir une piqûre et une sensation de brûlure dans votre dos, ceci est la pire partie de la procédure ». L'autre groupe a reçu une information évitant toute mention de douleur: « Nous allons vous injecter un anesthésique local qui va endormir la peau, cela vous permettra d'être confortable durant la procédure ». Le groupe ayant reçu l'explication positive a reporté significativement moins de douleurs sur une échelle visuelle analogue (Varelmann et al. 2010). Similairement d'autres études démontrent qu'une explication donnée en l'absence de mots à connotation négative améliore l'expérience des patients lors de procédures invasives (Wang et al. 2008; Lang et al. 2005; Dutt-Gupta et al. 2007).

1.2 Rôle de la crédibilité

La crédibilité qu'accorde un patient à un traitement peut être étudiée spécifiquement et a été postulée comme étant un prédicteur de la réponse thérapeutique (Kole-Snijders et al. 1999; Devilly and Borkovec 2000). Ceci a été par exemple démontré chez des patients souffrant de lombalgies chroniques soumis à un traitement de réhabilitation combinant

une thérapie physique active avec une thérapie cognitivo-comportementale (Smeets et al. 2008).

Les questionnaires de crédibilité permettent d'évaluer de manière subjective à quel point un traitement semble convainquant et logique. Aussi, il a été postulé que le fait de présenter un traitement crédible va aider à créer des attentes positives et ainsi avoir un impact sur le résultat final (Shapiro 1981; Goossens et al. 2005).

Des échelles de mesure de la crédibilité ont été initialement employées pour l'évaluation de divers traitements psychologiques. Elles ont ensuite été utilisées dans de nombreuses études sur l'acupuncture (Vincent and Lewith 1995; Dennehy et al. 2002).

Par la suite, un outil de mesure standardisé, le « Credibility/Expectancy questionnaire », a été développé afin de mesurer ce paramètre (Deville and Borkovec 2000). L'évaluation de la crédibilité et des attentes est actuellement utilisée dans des études tentant de corrélérer ces paramètres avec la réponse thérapeutique afin d'améliorer l'efficacité de traitements futurs (Becker et al. 2016; Vos-Vromans et al. 2016; Kim et al. 2015).

1.3 Attentes négatives, effet « nocebo », et facteurs de risque

Les attentes négatives et les suggestions adverses sont des facteurs déterminants, qui peuvent amplifier la perception de la douleur (Price 2000) et induire des réponses hyperalgiques et allodyniques chez des sujets (Benedetti et al. 2003; Colloca and Finniss 2012). Ce phénomène, connu sous le nom de « nocebo » peut aussi se manifester par la survenue d'effets secondaires non spécifiques d'un médicament donné, ou d'une réduction des effets d'un traitement actif. Cet effet est donc à considérer dans le contexte d'une modulation des attentes quant à un traitement pharmacologique.

Certains individus peuvent avoir des difficultés à se forger des attentes positives et cela peut être en partie expliqué par des traits de personnalité ou le contexte psychosocial sous-jacent (Peciña et al. 2013; Darragh et al. 2015).

Par exemple, l'anxiété est souvent citée comme étant positivement corrélée à des symptômes nocebo (Barsky AJ et al. 2002; Andrykowski and Redd 1987; Ploghaus et al. 2001; Colloca and Benedetti 2007; Colloca et al. 2010). Les patients déprimés semblent également être plus enclins à présenter des effets secondaires non spécifiques (Barsky et al. 2002; Davies et al. 2003).

Dans le domaine de la douleur chronique, de plus en plus de travaux se sont intéressés au concept de catastrophisation qui représente une tendance de l'individu à magnifier sa douleur, ruminer à ce sujet et se sentir impuissant. La pensée catastrophique est une des variables psychologiques importantes prédisant une expérience difficile avec la douleur (Sullivan et al. 2001) et une moins bonne réponse aux interventions pharmacologiques (Mankovsky et al. 2012). De plus, elle est également associée avec l'effet nocebo (Vögtle et al. 2013).

Enfin, les expériences antérieures sont considérées comme étant un élément médiateur de l'effet placebo et nocebo (Reichert et al. 2015; Colloca and Benedetti 2006). En effet,

les patients ont déjà des attentes préexistantes à un traitement ou acte médical s'ils en ont fait l'expérience dans le passé, ou en ont entendu parler par un proche qui en a bénéficié. Cela résulte du processus d'apprentissage et aura un impact conséquent sur des futures expériences, comme cela a pu être démontré dans un modèle expérimental (Kessner et al. 2013).

1.4 Les effets secondaires dans le contexte thérapeutique

Avec certains médicaments comme les antidépresseurs ou antiépileptiques, des effets secondaires sont remarqués avant même que les effets bénéfiques ne puissent s'installer. Même si considérés comme bénins par les soignants, ceux-ci sont souvent appréhendés par les patients, et peuvent mener à une mauvaise compliance, une limitation de dose ou un arrêt du traitement (Giannopoulos et al. 2007). C'est pourquoi, le discours des médecins et leur façon d'aborder les effets indésirables avec les patients est une étape importante dans la communication patient-médecin (Bingel 2014)

Le médecin se doit d'informer les patients des potentiels effets secondaires mais, souvent, rien que le fait d'énumérer les effets indésirables peut induire un effet nocebo (Wells and Kaptchuk 2012; Krauss 2015). Par exemple, des patients prenant un traitement pour l'hyperplasie bénigne de la prostate, le Finasteride, rapportent plus d'effets secondaires tels que des dysfonctions érectiles, une baisse de libido et un problème d'éjaculation s'ils ont été entièrement informés des effets secondaires sexuels comparé au groupe qui a reçu une information plus générale sur les effets secondaires sans spécifier les éventuels effets sur la dysfonction sexuelle (Mondaini et al. 2007). Similairement, une autre étude s'intéressant aux dysfonctions érectiles lors d'un traitement avec un bêtabloquant démontre que près du double des patients entièrement informés ont reporté ce type d'effets secondaires comparé à ceux qui n'en étaient pas informés (Cocco 2009). De plus, une étude sur le traitement de l'angor instable par aspirine rapporte une majoration des effets secondaires gastro-intestinaux s'ils étaient mentionnés au préalable. Le nombre de sujets se retirant de l'étude à cause d'effets gastro-intestinaux mineurs était 6 fois plus élevé chez les patients ayant reçu une mention de ces effets secondaires spécifique dans le formulaire de consentement (Myers et al. 1987).

La probabilité d'effets secondaires est prédite par d'autres facteurs que l'effet nocebo. Par exemple, une étude tentant de prédire la survenue d'effets secondaires chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde souligne l'importance des croyances des patients vis-à-vis des médicaments (Nestoriuc et al. 2010). Des croyances négatives, mesurées avec un score spécifique prédisaient le développement d'effets secondaires, après ajustement pour l'activité objective de la maladie, le type de traitement et l'expérience préalable avec des effets secondaires.

Le report augmenté d'effet secondaire a également été observé chez les personnes se percevant plus sensibles aux effets des médicaments (Rob Horne et al. 2013). Le Perceived sensitivity to medicines est un score psychométrique permettant de mesurer ce paramètre.

1.5 Modification des attentes basées sur des effets secondaires

A la lumière des études citées précédemment, on peut se demander si le fait d'orienter le discours sur des effets indésirables bénins tels qu'une sensation de bouche sèche, ou une fatigue en leur donnant une connotation positive pourrait soit les atténuer ou les rendre plus tolérables. L'idée que les attentes quant au traitement pourrait être renforcées par l'intermédiaire de suggestions positives à propos d'effets secondaires bénins de médicaments avait déjà été formulée dans les années 1960, mais n'avait pas pu être établie expérimentalement dû à des limitations méthodologiques (Kast and Loesch 1961).

1.6 Objectifs

Le but de cette étude est d'effectuer une enquête pour:

1. Evaluer la crédibilité d'une explication positive quand aux effets secondaires d'un médicament
2. Evaluer le degré de réassurance de cette explication donnée aux patients
3. Tester une éventuelle corrélation inverse entre ces mesures et des facteurs de risques connus pour un effet nocebo (dépression, anxiété, pensée catastrophisante, craintes quant aux médicaments, expérience antérieure négative) via des questionnaires validés.

2. METHODOLOGIE

2.1 Participants

Cinquante patients adultes consultant au centre de pré-hospitalisation chirurgicale (N=33) ou au centre d'antalgie (N=17) du CHUV ont été recrutés dans une salle d'attente commune. Les critères d'inclusion étaient une prise médicamenteuse continue actuelle ou dans le passé, un âge > 18 ans et une compréhension suffisante du français pour mener une conversation.

Aucun dédommagement financier n'a été prévu pour les volontaires. Cependant, un tirage au sort permettant de gagner 3 bons Manor de 25.- a été mis en place pour inciter les patients à participer à l'enquête. Un formulaire d'information et de consentement a été signé par les participants.

2.2 Déclaration d'éthique

Le protocole de l'étude a été soumis à la commission d'éthique de la recherche du canton de Vaud en août 2015. Elle a été exemptée de leur revue approfondie car n'entrant pas dans le champ d'application de la Loi relative à la recherche sur l'être humain, étant donné qu'aucune donnée personnelle identifiante n'était collectée, rendant de facto les données personnelles liées à la santé entièrement anonymisées. La commission d'éthique a cependant relevé que l'étude respectait les principes éthiques courants et n'a pas retenu de réserves quant à son déroulement.

2.3 Vidéos (voir CD en attachement)

Deux vidéos ont été créées pour l'étude par la Dre Chantal Berna Renella. Elles ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Pierre-Yves Rodondi (acteur pour ce projet) et l'équipe technique du CEMCAV, CHUV.

Les deux vidéos mettent en scène un médecin qui prescrit un médicament à son patient et lui explique les effets secondaires potentiels.

Le début de l'explication est commun aux deux vidéos :

« Voilà une ordonnance pour ce médicament. Il soulage beaucoup de patients avec les mêmes symptômes que vous. Toutefois, il peut au début faire quelques effets secondaires par exemple sous la forme de somnolence, de nausées ou de trouble de type bouche sèche. Par contre, ces effets secondaires sont de faible intensité, sans conséquences et s'atténuent rapidement. »

La suite présente 2 scénarios différents :

A. *« Si vous avez des effets secondaires, je vous recommande de prendre contact avec moi. Nous discuterons alors soit de diminuer le traitement ou de rajouter d'autres médicaments pour atténuer ces effets secondaires »*

B. *« Si vous avez des effets secondaires, cela veut dire que le médicament est bien absorbé par le corps et qu'il va également développer progressivement son plein effet. »*

Elles se terminent toutes deux par la même phrase :

« *Ma consultation vous est toujours ouverte en cas de question sur les médicaments ou autre chose bien entendu.* »

2.4 Questionnaires validés (voir annexe)

Cinq questionnaires validés ont été sélectionnés:

a) The beliefs about medicine questionnaire specific (BMQ specific) (Horne et al. 1999)

Le BMQ-specific évalue les représentations vis-à-vis des médicaments prescrits pour usage personnel. Il est composé de 2 parties: le Specific-Necessity qui évalue la croyance en la nécessité des médicaments prescrits et le Specific-Concerns qui évalue les préoccupations concernant les médicaments basés sur les croyances quant au danger de dépendance, de toxicité à long terme et les effets néfastes des médicaments.

Chaque partie comprend 5 questions évaluées par une échelle numérique allant de 1= « pas du tout d'accord » et 5= « tout à fait d'accord ». Le score total est compris entre 5 et 25 points par sous-catégorie.

Le test a été évalué séparément dans plusieurs échantillons de patients souffrant de diverses maladies chroniques (asthme, diabète, problèmes rénaux, cardiaque, psychiatrique, médecine générale). La consistance interne varie en fonction des groupes avec un coefficient Cronbach Alpha allant de 0.55 chez les patients avec pathologie rénale à 0.86 chez les patients de médecine générale pour le Specific-Necessity. Pour le Specific-Concerns, le Cronbach Alpha varie entre 0.63 dans la population psychiatrique et 0.80 dans la population diabétique.

b) Q-No questionnaire (Mitsikostas and Deligianni 2015)

Le Q-No évalue le comportement des patients vis-à-vis des effets secondaires lorsqu'un médicament leur est prescrit et les expériences antérieures d'effets secondaires. Il a été utilisé chez des patients se présentant pour une consultation neurologique et s'avère être un prédicteur de réponse nocebo dans cet échantillon de patients.

Il comprend 4 questions chacune notée par une échelle numérique de 1= «jamais» à 5= « toujours ». Le score total est compris entre 4 et 20 points. Un score équivalent à 15 points ou plus permet de prédire un effet nocebo avec 71.7% de spécificité et 67.5% de sensibilité. Ce test a ainsi plusieurs limitations, aussi avec une consistance interne relativement faible (coefficient Cronbach Alpha de 0.627).

c) The perceived sensitivity to medicines (PSM) (Horne et al. 2013)

Ce questionnaire a été développé afin de mesurer la sensibilité des patients par rapport aux médicaments. Il est composé de 5 questions évaluées sur une échelle de 1 à 5. Le score total du PSM est compris entre 5 à 25. Un score élevé indique une perception de sensibilité accrue aux potentiels effets secondaires de médicaments.

L'évaluation de ce test a été effectuée dans 4 populations différentes (patients avec VIH (n=193), patients hypertendus (n=230), post-vaccination (n=121), étudiants pré-

gradués (N=570). Le PSM a une consistance interne élevée dans tous les échantillons. Les coefficients Cronbach Alpha sont de 0.88 pour les patients avec VIH, 0.89 pour les patients hypertendus, 0.94 post vaccination et 0.79 pour les étudiants. La fidélité test-retest est également élevée ($r=.89$, $p<.001$).

d) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983)

L'échelle HADS est un outil permettant de dépister les troubles anxieux et dépressif en clinique. Il est composé de 7 questions par objet auxquelles un score de 0 à 3 est attribué selon la sévérité des symptômes. L'addition des scores de chaque échelle donne un score compris entre 0 et 21 dont l'interprétation est pour chaque échelle. Un score inférieur ou équivalent à 7 est normal, entre 8 et 10 une symptomatologie douteuse et 11 ou plus une symptomatologie certaine.

e) Pain catastrophizing scale (PCS) (Sullivan et al. 1995)

La pensée catastrophisante est un ensemble de processus cognitifs et d'émotions négatives intégrant trois composantes : la rumination (méditation irrépressible et anxieuse de la même préoccupation), la magnification (surévaluation de l'étendue de la menace) et l'impuissance (sous-estimation des ressources personnelles qui peuvent atténuer le danger).

Le questionnaire se compose de 13 items décrivant différentes pensées et sentiments associés avec la douleur. Chaque affirmation est évaluée sur une échelle à 5 points allant de 0= « pas du tout » à 4= « tout le temps ». Le score total est compris entre 0 et 52 points avec un cut-off cliniquement relevant à 30 points. (Sullivan et al.1995).

Le « Beliefs about medicine questionnaire specific », « Q-No questionnaires » et le « Perceived sensitivity to medicines » n'existant qu'en anglais, je les ai traduits avec une méthode de double traduction forward-backward (procédure de traduction standard) (Brislin 1970).

2.5 Procédure

En salle d'attente, les patients étaient invités à participer à un entretien semi-structuré d'une durée de 20 à 30 minutes. Après avoir signé un consentement à une collecte de données anonymes, les patients étaient interrogés quant à des éléments épidémiologiques: le prénom et l'âge, la raison de la consultation (indication chirurgicale ou antalgie), la présence de douleurs chroniques (définies comme > 3 mois) et leur intensité (EVA 0 à 100 points), les antécédents médicaux, la liste des médicaments actuels et les effets secondaires présents ou passés, ainsi que les médicaments en cause. Les questionnaires validés ont ensuite été soumis sous format papier aux patients.

Puis, les patients visionnaient deux vidéos présentées en ordre contrebalancé (ordre attribué par blocs de 5 patients). Nous avons demandé au patient de se mettre dans la peau du patient qui recevait une ordonnance chez leur médecin et de faire preuve d'imagination.

Après chaque vidéo, les patients donnaient des scores subjectifs sur la crédibilité de l'explication et la réassurance qui en résultait, mesurés sur des échelles visuelles analogues.

1) Trouvez-vous l'explication du médecin :

Pas crédible du tout Très crédible
0  100

2) Trouvez-vous l'explication du médecin :

Très inquiétante Très rassurante
0  100

Une fois les deux vidéos visionnées et cotées séparément, le patient nous indiquait quelle vidéo il préférait.

A la fin du questionnaire, le patient était remercié pour sa participation et pouvait participer à un tirage au sort lui permettant de remporter un bon de 25.- chez Manor.

Pour finir, toutes ces données ont été introduites dans une plateforme de collecte de données sécurisé Redcap (Obeid et al. 2013).

2.6 Analyses des données

Toutes les données ont été extraites dans Excel à partir de la plateforme de récolte de donnée Redcap. Pour chaque sujet les scores spécifiques des questionnaires validés (BMQ specific-necessity, BMQ specific-concerns, Q-No questionnaire, PSM, HADS, Pain catastrophizing scale) ont été calculés en utilisant le programme Excel. SPSS version 22 (IBM, Armonk, USA) a été utilisé pour mener les tests statistiques.

Afin d'examiner la crédibilité et réassurance des scénarios des ANOVAs ont été menées avec des facteurs *entre les sujets d'Ordre* des scénarios et des facteurs *dans les sujets de Scénario* (Neutre vs. Positif).

Afin d'analyser les liens entre les questionnaires validés entre eux et avec les quotas de crédibilité et réassurance nous avons mené des régressions linéaires. Dans un second temps, nous avons réitéré ces analyses des scores psychométriques de manière catégorielle en utilisant des « cut-offs » cliniquement pertinents (voir description des échelles).

La sous-population des patients souffrant de douleurs chroniques (N=28) a été comparée à but exploratoire à la population des patients sans douleurs chroniques (N=22). Afin d'examiner si ces deux populations étaient différentes quant à la capacité à trouver crédible un scénario positif, une ANOVA a été réalisée avec des facteurs *entre les sujets d'Ordre* des scénarios et la présence ou absence de douleur chronique et l'âge comme co-facteur. La même analyse a été menée avec les quotas de réassurance du scénario positif.

Enfin, la sous-population des patients rapportant des effets secondaires actuels a été comparée à but exploratoire à la population des patients ne rapportant aucun effet secondaire actuel. Une ANOVA a été effectuée afin de déterminer si les patients rapportant des effets secondaires actuels ont plus de difficulté à se laisser rassurer par une explication positive.

3. RESULTATS

3.1 Données descriptives de l'échantillon

Les données épidémiologiques récoltées sont présentées dans le tableau 1.

Sexe	22 femmes / 28 hommes
Age moyen (18-86 ans)	57 ans
Patients avec douleurs chroniques	N= 28
Patients prenant des médicaments actuellement	N= 47
Nombre moyen de médicaments (0-12)	4.04
Présence d'effets secondaires actuels	N= 20
Effets secondaires dans le passé	N= 31
Patient n'ayant jamais présenté d'effets secondaires	N= 11

3.2 Effet de scénario et d'ordre de présentation sur le score de crédibilité et réassurance

Les analyses de variance ont montré un effet majeur de scénario et d'ordre de présentation (scores moyens présentés dans la figure 1 et 2).

Un effet de l'ordre de visionnage a été trouvé : lorsqu'un scénario est visionné en premier, la crédibilité moyenne ($F=18.1$, $p<0.0001$) et la réassurance étaient plus élevées ($F= 5.38$, $p= 0.03$).

Le scénario neutre a été considéré comme plus crédible ($F=17.6$, $p<0.0001$), et plus rassurant ($F=5.96$, $p=0.02$) que le scénario positif.

De plus, il y avait une faible tendance mais non significative à une interaction entre ces facteurs (« ordre de visionnage » et « scénario »), pour la crédibilité $F= 3.19$, $p= 0.08$.

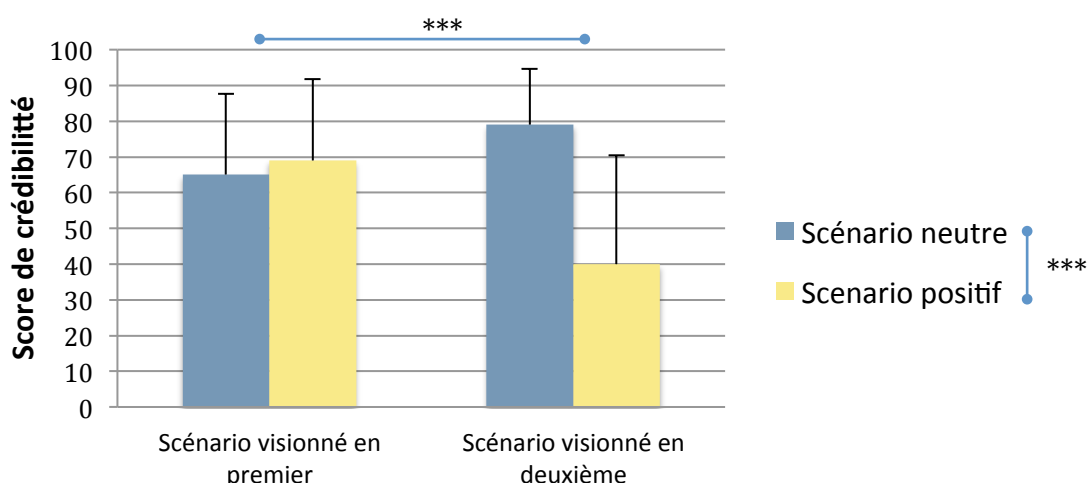


Figure 1. Illustration des moyennes des scores de crédibilité en fonction de l'ordre de présentation

La moyenne des scores de crédibilité de chaque scénario (neutre en bleu, positif en jaune) est représentée en fonction de l'ordre de présentation soit en premier ou en deuxième.

Barre d'erreur = déviation standard ; *** = $p<0.001$.

Il n'y a pas d'interaction significative entre les variables « scénario » et « ordre de visionnage » pour les scores de réassurance.

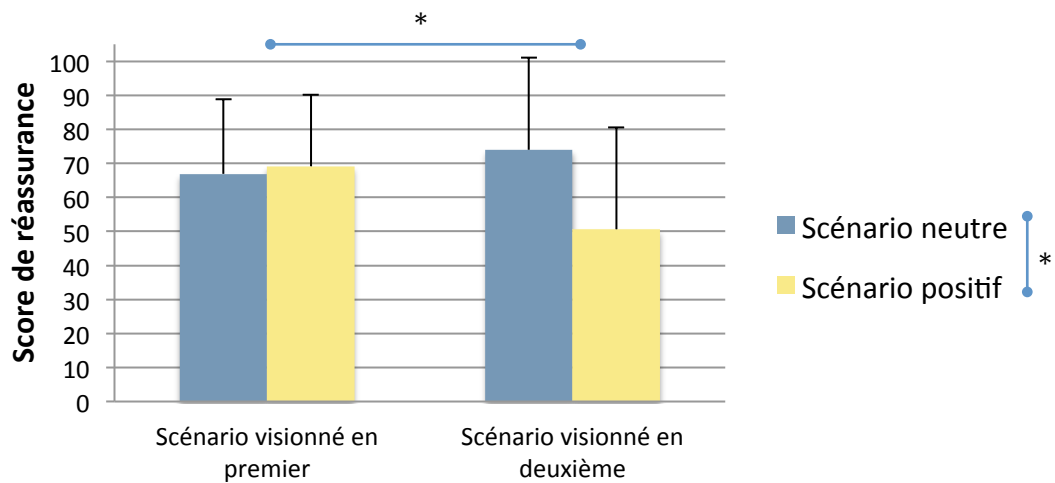


Figure 2. Illustration des moyennes des scores de réassurance en fonction de l'ordre de présentation
 La moyenne des scores de réassurance de chaque scénario (neutre en bleu, positif en jaune) est représentée en fonction de l'ordre de présentation soit en premier soit en deuxième.
 Barre d'erreur = déviation standard ; * = $p < 0.05$.

3.3 Préférence des scénarios en fonction de l'ordre de présentation

Après avoir visionné les deux vidéos, 25 patients ont reporté avoir une préférence pour la vidéo avec l'explication standard et 11 patients pour le scénario avec la suggestion positive alors que 14 patients n'avaient aucune préférence.

Il n'y a pas de différence significative dans la préférence des scénarios selon l'ordre de présentation (Figure 3), $\chi = (2, N=50) = 1.14, p = 0.56$.

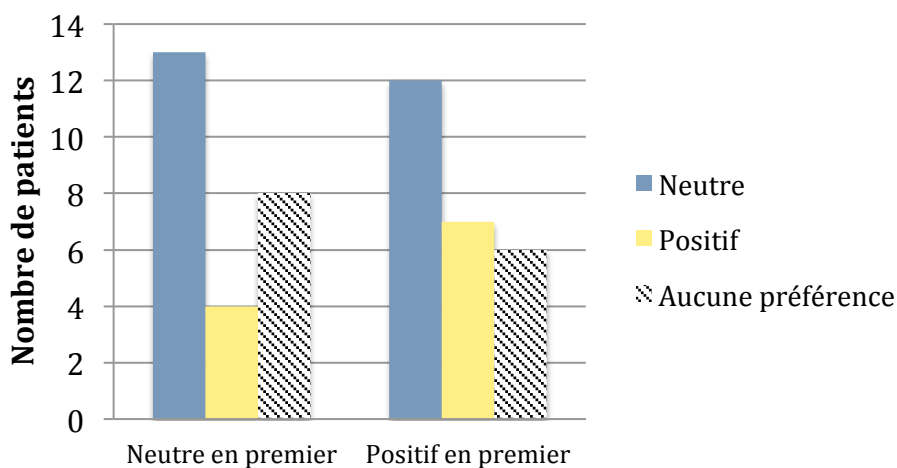


Figure 3. Illustration des scores de préférence des scénarios en fonction de l'ordre de présentation
 Sur l'axe vertical est représenté le nombre absolu de patients ayant préféré le scénario neutre (colonne bleue), le scénario positif (colonne jaune) et ce qui n'avaient aucune préférence (colonne hachurée) en fonction de l'ordre de présentation.

3.4 Corrélations des questionnaires validés avec les scores de crédibilité et réassurance

Contrairement à nos hypothèses, aucun score validé n'a prédit la capacité à se laisser convaincre et rassurer par un scénario positif avec deux modèles de régressions linéaires séparés.

Une deuxième analyse des scores psychométriques a été effectuée de manière catégorielle en utilisant des cut-offs cliniquement pertinents pour le Q-No questionnaire, scores HADS et PCS (cf. méthodes point 2.4 questionnaires validés). Aucune corrélation significative n'a été détectée sauf pour ce qui est du score de catastrophisation: les patients avec un score de catastrophisation de la douleur élevé (PCS>30, considéré comme cliniquement pertinent) ont tendance à considérer le scénario positif comme moins crédible (M=43.3; SD= 30.8) que les patients ayant un score plus faible (M=61.1, SD=30.8), $p=0.046$ (figure 4).

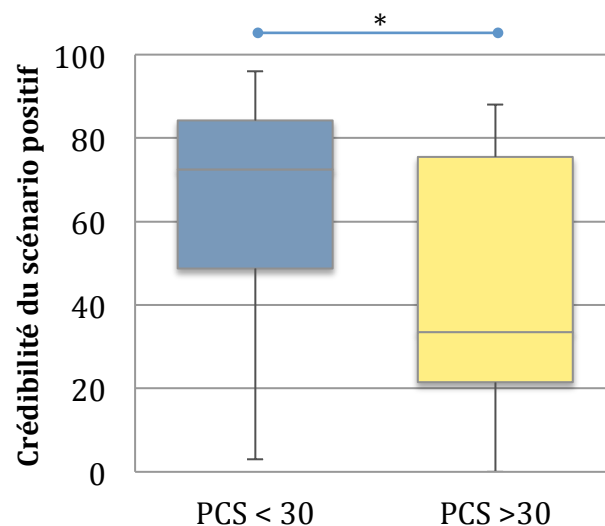


Figure 4. Illustration des quotas de crédibilité du scénario positif en fonction de la pensée catastrophisante : Le score de crédibilité du scénario positif (axe des ordonnées, entre 0 et 100) est représenté en fonction du degré de catastrophisation de la douleur sous forme de box plot.

Un score de PCS < 30 (box plot bleu) indique une absence de pensée catastrophisante. Un score de PCS > 30 (box plot jaune) indique un degré de catastrophisation cliniquement pertinent.

PCS = pain catastrophising scale ; barres d'erreurs = déviation standard ; * = $p < 0.05$.

3.5 Sous-population de patients souffrant de douleurs chroniques

Une analyse exploratoire de la population de patients souffrant de douleurs chroniques a été effectuée. Les caractéristiques des patients ainsi que les moyennes des différents scores sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec douleur chronique vs sans douleur			
	Douleurs chroniques (N=28)	Absence de douleurs chroniques (N=22)	p
Age (18-86)	52.43 (±13.80)	62.45 (±15.69)	0.02
Femmes/ Hommes	15/13	7/15	ns
Score douleur VAS	49.6 (±32)	-	-
Nombre de médicaments moyen (0-12)	4.3 (±2.9)	3.7(±2.9)	ns
Effets secondaires actuels	N= 15	N= 5	0.027
Effets secondaires dans le passé	N= 21	N= 10	0.06
BMQ specific necessity	17.54 (±6.24)	18.00 (±6.22)	ns
BMQ specific concerns	15.96 (±5.95)	11.45 (±5.39)	0.008
Q-No	12.79 (±2.73)	11.00 (±3.80)	0.059
PSM	14.86 (±4.67)	11.73 (±4.67)	0.02
PCS helplessness	11.75 (±7.67)	9.04 (±7.41)	ns
PCS total	23.64 (±15.65)	21.50 (±15.67)	ns
HADS anxiety	10.68 (±5.83)	9.36 (±5.03)	ns
HADS depression	6.07 (±4.78)	5.27 (±3.59)	ns

Les ANOVAs avec des facteurs *entre les sujets d'Ordre* des scénarios et la présence/absence de douleur chronique et l'âge comme co-facteur sont présentées dans le tableau 4. Seul l'ordre de présentation des vidéos semble avoir un effet, $F(1)=14.96$, $p < .001$. Le fait de voir le scénario positif en premier renforce sa crédibilité (par rapport à le voir en deuxième). On trouve une tendance pour l'effet de l'âge ($F(1)=3.12$, $p = 0.08$), plus le patient est âgé, plus il accorde de crédibilité au scénario positif. La présence de douleur chronique n'influe pas sur la capacité à se laisser rassurer par un scénario positif, $F(1) = 0.04$, $p = ns$.

Tableau 4. Analyse de variance (ANOVA) entre la crédibilité du scénario POSITIF, la présence VS absence de douleur chronique et l'âge

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Ordre	1	14.96	0.0003
Douleurs chroniques	1	0.01	ns
Âge	1	3.12	0.0840

Des résultats similaires s'observent quant à la capacité à se laisser rassurer par un scénario positif (tableau 5). Seul l'ordre de présentation des vidéos a un effet statistiquement significatif, $F(1)=6.8$, $p=0.01$.

Tableau 5. Analyse de variance (ANOVA) entre les quotas de réassurance du scénario POSITIF, la présence VS absence de douleur chronique et l'âge

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Ordre	1	6.80	0.0123
Douleurs chroniques	1	0.04	ns
Âge	1	1.60	ns

3.6 Sous-population de patients rapportant des effets secondaires actuels

Parmi les 50 patients, 20 ont rapporté des effets secondaires actuels. En moyenne, les patients rapportant des effets secondaires actuels considéraient un scénario positif comme étant moins crédible ($M=44.5$, $SD=32.0$) que les patients ne présentant pas d'effets secondaires de leur médicament ($M=61.5$, $SD=27.8$). Cependant, ceci est une tendance et n'est pas statistiquement significatif avec $p=0.052$.

4. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Nos résultats montrent un effet d'ordre et de scénario important sur la crédibilité et la réassurance des scénarios : ainsi, le premier scénario était perçu comme plus rassurant/crédible, et le scénario neutre avait des scores plus hauts de réassurance/crédibilité que le scénario positif. Aucun score validé n'était prédictif quant à la capacité à se laisser convaincre et rassurer par un scénario positif avec deux modèles de régressions linéaires séparés. En utilisant des cut-off cliniquement relevant des différents questionnaires validés, seul le «Pain catastrophising scale» permettait de prédire les scores de crédibilité attribués au scénario positif. Les analyses exploratoires menées sur la population de patients souffrant de douleurs chroniques ont mis en évidence une tendance chez ces patients à plus s'inquiéter par rapport aux médicaments et à se percevoir comme étant plus sensibles aux effets des médicaments. Enfin, ils rapportent plus d'effets secondaires actuels et cela est indépendant du nombre de médicaments qu'ils prennent. Nos analyses exploratoires sur les patients rapportant des effets secondaires actuels montrent une tendance de ces derniers à être plus sceptique quand à une explication positive par rapport aux patients ne rapportant pas d'effets secondaire. Cependant, cette tendance n'est pas statistiquement significative.

Contrairement à notre hypothèse de départ, les patients estimaient qu'une explication positive concernant les effets secondaires était moins crédible et rassurante qu'une explication standard. Cependant, si le scénario positif était visionné en premier, il avait des scores de crédibilité et réassurance comparables à celui du scénario neutre. L'effet majeur d'ordre suggère que l'évaluation de la crédibilité était biaisée si une explication standard était donnée au préalable. En effet, dans une expérience intra-sujet on peut imaginer que le sujet soumis à deux reprises à une vidéo se sente manipulé, ce qui pourrait expliquer la chute des scores lors de la deuxième présentation.

Les effets d'ordres ont été démontrés être relevant dans le domaine du placebo en lien avec les expériences antérieures (Schedlowski et al. 2015). Dans une étude expérimentale, des stimuli douloureux de chaleur ont été administré à deux groupes différents (Kessner et al. 2013). Dans le groupe avec expérience de traitement positive les stimuli ont été manipulés pour donner l'impression d'un traitement actif en premier. Ce groupe a reçu des stimuli de moindre intensité sur le site recouvert d'un patch placebo décrit comme analgésique que sur le site non traité. Le deuxième groupe a reçu le même stimulus sur les deux sites. Quelques jours plus tard, les deux groupes ont été informé qu'un autre analgésique avec un profil pharmacologique différent du premier allait être administré. Ils ont reçu une pommade placebo décrite comme analgésique et tous ont été soumis au même stimulus douloureux. Le deuxième traitement placebo était plus efficace chez patients assignés au groupe avec expérience de traitement positive qui ont rapporté significativement moins de douleurs. Ces constatations peuvent être mises en lien avec notre étude où il est plus difficile de donner une suggestion positive lorsque les gens ont une expérience neutre auparavant, l'expérience antérieure diminuant la crédibilité de la suggestion.

Notre hypothèse concernant l'anxiété et la dépression (facteurs de risque pour un nocebo) n'a pas non plus été confirmée dans cette étude. Cependant, on retrouve dans la littérature de nombreuses études démontrant que l'anxiété peut exacerber la sensation de douleur (Ploghaus et al. 2001) et est positivement corrélée aux symptômes nocebo (Barsky et al. 2002). Des études supplémentaires incluant une plus grande population seraient nécessaires pour déterminer si ce paramètre spécifique affecte la capacité à se laisser convaincre par une explication positive.

La pensée catastrophique est actuellement considérée comme un prédicteur psychologique fiable des répercussions négatives en lien avec la douleur (Sullivan 2012). On retrouve dans la littérature une corrélation positive entre des scores élevés de catastrophisme et une réponse nocebo chez des volontaires sains, ce qui implique que ces personnes sont plus sensibles à des suggestions négatives (Vögtle et al. 2013). Nos résultats vont également dans ce sens et suggèrent que plus une personne a tendance à catastrophiser pendant une expérience douloureuse, plus elle sera réticente à une suggestion positive.

Les autres scores spécifiques décrits dans la littérature comme BMQ-specific (Horne et al. 1999), le Q-No (Mitsikostas and Deligianni 2015) ou PSM (Horne et al. 2013) n'ont pas permis de capturer une population qui serait susceptible d'être réfractaire à de telles suggestions. Il est important de noter que notre étude est la première à utiliser ces scores moins connus à la recherche d'un lien avec la capacité d'un individu à adhérer à une explication positive quant à des médicaments. Les résultats soulignent qu'indépendamment de l'humeur, des croyances envers les médicaments, le degré de perception de sensibilité, les patients étaient plus suspicieux d'une deuxième explication par rapport à une première.

En ce qui concerne la sous-population de patients avec des douleurs chroniques, nous avons conduit des analyses exploratoires. Nous tenons à souligner que l'échantillon de patients n'est pas assez grand (N=50) et n'était au préalable pas prévu à cette fin. Cependant, les données sont intéressantes et donnent des pistes pour de futures recherches en antalgie. En effet, on retrouve que les patients avec des douleurs chroniques ont un score plus élevé au BMQ specific concerns; ils ont tendance à plus s'inquiéter par rapport aux médicaments. Ils se perçoivent aussi significativement plus sensibles aux effets des médicaments que les patients ne présentant pas de douleurs chroniques. Enfin, ils rapportent plus d'effets secondaires actuels et cela est indépendant du nombre de médicaments qu'ils prennent. En somme, ces résultats s'accordent avec d'autres études démontrant que les patients se percevant plus sensibles aux médicaments sont réticents à l'idée de commencer de nouveau médicaments et rapportent plus d'effets secondaires (Faasse et al. 2015). Ces outils sont des questionnaires faciles à administrer en pratique clinique et sont intéressants afin d'identifier d'éventuels patients qui pourraient mal répondre à un nouveau traitement.

Certaines limitations doivent tout de même être soulevées dans le cadre de cette étude. Un biais de sélection doit être considéré car les patients recrutés pour l'étude avaient

pour la plupart des pathologies complexes ou chronique ayant nécessité des traitements lourds dans le passé (par opiacé ou chimiothérapie). Il était quelquefois difficile pour ces patients de se projeter dans les scénarios car l'explication était trop triviale comparé à ce qu'ils avaient vécu avec des effets secondaires bien plus importants que décrit dans les vidéos. Aussi, comme décrit auparavant, le processus d'apprentissage par les expériences passées pourrait avoir affecté les attentes, élément central de cette étude. Ces éléments peuvent expliquer une cotation sévère de notre explication positive qui pourrait être plus élevée chez des personnes ayant peu d'expérience du système de santé. Il serait intéressant pour les futures études de tester cette même hypothèse dans une population plus homogène ou d'ajuster les résultats avec l'activité objective des maladies dont souffrent les patients.

Notons également que cette étude est un modèle expérimental qui explore les croyances et demande de l'imagination. Le contexte dans lequel le patient se trouve (présentation de vidéo) est différent de la vraie expérience clinique où le patient est confronté à son médecin et est concerné par la prescription. Ce procédé reste essentiel afin de s'assurer de la crédibilité d'une explication avant de la délivrer. Le but est ensuite d'utiliser ces explications expérimentalement (Berna et al. étude en cours).

Pour conclure, cette étude démontre qu'une explication positive pour être crédible doit être présentée comme première information. Cette explication peut donc être utilisée dans des futures études dans des dessins « between subjects ». L'évaluation de la crédibilité et des attentes représente une source d'intérêt pour l'amélioration de l'efficacité des traitements futurs (Becker et al. 2016; Vos-Vromans et al. 2016; Kim et al. 2015). La « Pain Catastrophizing scale » pourrait être un outil important dans le dépistage des patients enclins à un effet nocebo dans la pratique clinique.

Plus largement, cette étude démontre l'importance d'adapter la communication par rapport aux effets secondaires médicamenteux en fonction du parcours du patient dans le système de soins et aux représentations des patients afin d'éviter d'induire un effet nocebo (Myers et al. 1987; Greville-Harris and Dieppe 2015). Il conviendra également de prendre garde à la manière de formuler l'information pour que celle-ci soit perçue comme positive et n'engendre pas l'effet inverse. Une bonne communication médecin-patient reste primordiale pour tout acte thérapeutique.

5. REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier cordialement la Dre Chantal Berna Renella qui a assuré l'encadrement de ce travail de master, la Prof. Isabelle Décosterd, le Pr. Friedrich Stiefel, le Dr. Pierre-Yves Rodondi, le Dr. Marc Suter, le Prof. Irving Kirsh, la Dre Claudia Foletti. Un grand merci également à toute l'équipe du service d'antalgie et du centre de pré-hospitalisation chirurgicale du CHUV.

6. REFERENCES

- Amanzio, M., and F. Benedetti. 1999. "Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19 (1): 484–94.
- Amanzio, M., and Fabrizio Benedetti. 2012. "Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Brain Correlates of Placebo Analgesia in Human Experimental Pain." *Human Brain Mapping* 34 (3).
- Andrykowski, Michael A., and William H. Redd. 1987. "Longitudinal Analysis of the Development of Anticipatory Nausea." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 55 (1): 36–41.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, and Borus JF. 2002. "Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon." *JAMA* 287 (5): 622–27.
- Becker, Jan, Manfred E. Beutel, Katharina Gerzymisch, Dirk Schulz, Martin Siepmann, Rudolf J. Knickenberg, Stefan Schmäddeke, Peter Ferdinand, and Rüdiger Zwerenz. 2016. "Evaluation of a Video-Based Internet Intervention as Preparation for Inpatient Psychosomatic Rehabilitation: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial." *Trials* 17 (1).
- Benedetti, Fabrizio. 2008. "Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 48 (1): 33–60.
- Benedetti, Fabrizio, Antonella Pollo, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, Sergio Vighetti, and Innocenzo Rainero. 2003. "Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses." *The Journal of Neuroscience* 23 (10): 4315–23.
- Bingel. 2014. "Avoiding Nocebo Effects to Optimize Treatment Outcome." *JAMA* 312 (7): 693.
- Bingel, U., V. Wanigasekera, K. Wiech, R. Ni Mhuircheartaigh, M. C. Lee, M. Ploner, and I. Tracey. 2011. "The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl." *Science Translational Medicine* 3 (70): 70ra14–70ra14.
- Brislin, Richard W. 1970. "Back-Translation for Cross-Cultural Research." *Journal of Cross-Cultural Psychology* 1 (3): 185–216.
- Cocco, G. 2009. "Erectile Dysfunction after Therapy with Metoprolol: The Hawthorne Effect." *Cardiology* 112 (3): 174–77.
- Colloca L., and Benedetti F. 2006. "How Prior Experience Shapes Placebo Analgesia." *Pain* 124 (1): 126–33.
- Colloca L, Benedetti F.. 2007. "Nocebo Hyperalgesia: How Anxiety Is Turned into Pain." *Current Opinion in Anaesthesiology* 20 (5): 435–39.
- Colloca L., and Finniss D.. 2012. "Nocebo Effects, Patient-Clinician Communication, and Therapeutic Outcomes." *JAMA* 307 (6). doi:10.1001/jama.2012.115.
- Colloca L., Predrag Petrovic, Tor D. Wager, Martin Ingvar, and Fabrizio Benedetti. 2010.

- "How the Number of Learning Trials Affects Placebo and Nocebo Responses:" *Pain* 151 (2): 430–39.
- Darragh, Margot, Roger J. Booth, and Nathan S. Consedine. 2015. "Who Responds to Placebos? Considering the 'Placebo Personality' via a Transactional Model." *Psychology, Health & Medicine* 20 (3): 287–95.
- Davies SC, Jackson PR, Ramsay LE, and Ghahramani P. 2003. "DRug Intolerance due to Nonspecific Adverse Effects Related to Psychiatric Morbidity in Hypertensive Patients." *Archives of Internal Medicine* 163 (5): 592–600.
- Dennehy, Ellen B., Andrew Webb, and Trisha Suppes. 2002. "Assessment of Beliefs in the Effectiveness of Acupuncture for Treatment of Psychiatric Symptoms." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 8 (4): 421–25.
- Deville, G. J., and T. D. Borkovec. 2000. "Psychometric Properties of the Credibility/expectancy Questionnaire." *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 31 (2): 73–86.
- Dutt-Gupta, J., T. Bown, and A. M. Cyna. 2007. "Effect of Communication on Pain during Intravenous Cannulation: A Randomized Controlled Trial." *British Journal of Anaesthesia* 99 (6): 871–75.
- Enck Paul, Benedetti Fabrizio, and Schedlowski Manfred. 2008. "New Insights into the Placebo and Nocebo Responses." *Neuron* 59 (2): 195–206.
- Faasse, Kate, Andrew Grey, Rob Horne, and Keith J. Petrie. 2015. "High Perceived Sensitivity to Medicines Is Associated with Higher Medical Care Utilisation, Increased Symptom Reporting and Greater Information-Seeking about Medication: PERCEIVED SENSITIVITY TO MEDICINES." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 24 (6): 592–
- Finniss, Damien G, Ted J Kaptchuk, Franklin Miller, and Fabrizio Benedetti. 2010. "Biological, Clinical, and Ethical Advances of Placebo Effects." *The Lancet* 375 (9715): 686–95.
- Giannopoulos, Sotirios, Maria Kosmidou, Ioannis Sarmas, Sofia Markoula, Sigliti-Henrietta Pelidou, Georgios Lagos, and Athanassios P. Kyritsis. 2007. "Patient Compliance With SSRIs and Gabapentin in Painful Diabetic Neuropathy:" *The Clinical Journal of Pain* 23 (3): 267–69.
- Goossens, Mariëlle E. J. B., Johan W. S. Vlaeyen, Alita Hidding, Ank Kole-Snijders, and Silvia M. A. A. Evers. 2005. "Treatment Expectancy Affects the Outcome of Cognitive-Behavioral Interventions in Chronic Pain." *The Clinical Journal of Pain* 21 (1): 18–26; discussion 69–72.
- Greville-Harris, Maddy, and Paul Dieppe. 2015. "Bad Is More Powerful than Good: The Nocebo Response in Medical Consultations." *The American Journal of Medicine* 128 (2): 126–29.
- Horne Robert, John Weinman, and Maitteew Hankins. 1999. "The Beliefs about Medicines Questionnaire: The Development and Evaluation of a New Method for Assessing the Cognitive Representation of Medication." *Psychology & Health* 14 (1): 1–24.
- Horne, Rob, Kate Faasse, Vanessa Cooper, Michael A. Diefenbach, Howard Leventhal, Elaine Leventhal, and Keith J. Petrie. 2013. "The Perceived Sensitivity to Medicines (PSM) Scale: An Evaluation of Validity and Reliability." *British Journal of Health*

- Psychology* 18 (1): 18–30.
- Kast, E. C., and J. Loesch. 1961. "Influence of the Doctor-Patient Relationship on Drug Action." *The Illinois Medical Journal* 119 (June): 390–93.
- Kessner, Simon, Katja Wiech, Katarina Forkmann, Markus Ploner, and Ulrike Bingel. 2013. "The Effect of Treatment History on Therapeutic Outcome: An Experimental Approach." *JAMA Internal Medicine* 173 (15): 1468–69.
- Kim Sunyoung, Walton T. Roth, and Eileen Wollburg. 2015. "Effects of Therapeutic Relationship, Expectancy, and Credibility in Breathing Therapies for Anxiety." *Bulletin of the Menninger Clinic* 79 (2): 116–30.
- Klosterhalfen, Sibylle, Sandra Kellermann, Silke Braun, Axel Kowalski, Markus Schrauth, Stephan Zipfel, and Paul Enck. 2009. "Gender and the Nocebo Response Following Conditioning and Expectancy." *Journal of Psychosomatic Research* 66 (4): 323–28.
- Kole-Snijders, A. M., J. W. Vlaeyen, M. E. Goossens, M. P. Rutten-van Mölken, P. H. Heuts, G. van Breukelen, and H. van Eek. 1999. "Chronic Low-Back Pain: What Does Cognitive Coping Skills Training Add to Operant Behavioral Treatment? Results of a Randomized Clinical Trial." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 67 (6): 931–44.
- Krauss, B. S. 2015. "'This May Hurt': Predictions in Procedural Disclosure May Do Harm." *BMJ* 350 (feb06 4): h649–h649.
- Lang, Elvira V., Olga Hatsiopoulou, Timo Koch, Kevin Berbaum, Susan Lutgendorf, Eva Kettenmann, Henrietta Logan, and Ted J. Kaptchuk. 2005. "Can Words Hurt? Patient-provider Interactions during Invasive Procedures." *Pain* 114 (1): 303–9.
- Mankovsky, Tsipora, Mary E Lynch, AJ Clark, J Sawynok, and Michael JL Sullivan. 2012. "Pain Catastrophizing Predicts Poor Response to Topical Analgesics in Patients with Neuropathic Pain." *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society* 17 (1): 10–14.
- Mitsikostas, Dimos D., and Christina I. Deligianni. 2015. "Q-No: A Questionnaire to Predict Nocebo in Outpatients Seeking Neurological Consultation." *Neurological Sciences* 36 (3): 379–81.
- Mondaini, Nicola, Paolo Gontero, Gianluca Giubilei, Giuseppe Lombardi, Tommaso Cai, Andrea Gavazzi, and Riccardo Bartoletti. 2007. "Finasteride 5 Mg and Sexual Side Effects: How Many of These Are Related to a Nocebo Phenomenon?" *The Journal of Sexual Medicine* 4 (6): 1708–12.
- Myers, Martin G, John A Cairns, and Joel Singer. 1987. "The Consent Form as a Possible Cause of Side Effects." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 42 (3): 250–53.
- Nestoriuc, Yvonne, E. John Orav, Matthew H. Liang, Robert Horne, and Arthur J. Barsky. 2010. "Beliefs about Medicines Predict Non-Specific Side Effects in Rheumatoid Arthritis Patients." *Arthritis Care & Research* 62 (6): 791–99.
- Obeid, Jihad S., Catherine A. McGraw, Brenda L. Minor, José G. Conde, Robert Pawluk, Michael Lin, Janey Wang, et al. 2013. "Procurement of Shared Data Instruments for Research Electronic Data Capture (REDCap)." *Journal of Biomedical Informatics* 46 (2): 259–65.
- Peciña, Marta, Hamdan Azhar, Tiffany M Love, Tingting Lu, Barbara L Fredrickson,

- Christian S Stohler, and Jon-Kar Zubieta. 2013. "Personality Trait Predictors of Placebo Analgesia and Neurobiological Correlates." *Neuropsychopharmacology* 38 (4): 639–46.
- Peerdeman, Kaya J., Antoinette I. M. van Laarhoven, Sascha M. Keij, Lene Vase, Maroeska M. Rovers, Madelon L. Peters, and Andrea W. M. Evers. 2016. "Relieving Patients' Pain with Expectation Interventions: A Meta-Analysis." *Pain* 157 (6): 1179–91.
- Ploghaus, Alexander, Charvy Narain, Christian F. Beckmann, Stuart Clare, Susanna Bantick, Richard Wise, Paul M. Matthews, J. Nicholas P. Rawlins, and Irene Tracey. 2001. "Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network." *The Journal of Neuroscience* 21 (24): 9896–9903.
- Price, Donald D. 2000. "Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain." *Science* 288 (5472): 1769–72.
- Reichert, Philipp, Antje B.M. Gerdes, Paul Pauli, and Matthias J. Wieser. 2015. "Psychological Placebo and Nocebo Effects on Pain Rely on Both Expectation and Prior Experience." *The Journal of Pain*, October.
- Schedlowski, Manfred, Paul Enck, Winfried Rief, and Ulrike Bingel. 2015. "Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice." *Pharmacological Reviews* 67 (3): 697–730.
- Shapiro, D. A. 1981. "Comparative Credibility of Treatment Rationales: Three Tests of Expectancy Theory." *The British Journal of Clinical Psychology* 20 (Pt 2): 111–22.
- Smeets, Rob J. E. M., Saskia Beelen, Mariëlle E. J. B. Goossens, Erik G. W. Schouten, J. André Knottnerus, and Johan W. S. Vlaeyen. 2008. "Treatment Expectancy and Credibility Are Associated With the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain." *The Clinical Journal of Pain* 24 (4): 305–15.
- Sullivan, Michael J. L. 2012. "The Communal Coping Model of Pain Catastrophizing: Clinical and Research Implications." *ResearchGate* 53 (1): 32–41.
- Sullivan, Michael J. L., Scott R. Bishop, and Jayne Pivik. 1995. "The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation." *Psychological Assessment* 7 (4): 524–32.
- Sullivan, B. Thorn, J. A. Haythornthwaite, F. Keefe, M. Martin, L. A. Bradley, and J. C. Lefebvre. 2001. "Theoretical Perspectives on the Relation between Catastrophizing and Pain." *The Clinical Journal of Pain* 17 (1): 52–64.
- Varelmann, Dirk, Carlo Pancaro, Eric C. Cappiello, and William R. Camann. 2010. "Nocebo-Induced Hyperalgesia During Local Anesthetic Injection." *Anesthesia & Analgesia* 110 (3): 868–70.
- Vincent, C., and G. Lewith. 1995. "Placebo Controls for Acupuncture Studies." *Journal of the Royal Society of Medicine* 88 (4): 199.
- Vögtle, Elisabeth, Antonia Barke, and Birgit Kröner-Herwig. 2013. "Nocebo Hyperalgesia Induced by Social Observational Learning." *Pain* 154 (8): 1427–33.
- Vos-Vromans D.C. Huijnen, L.J.M. Rijnders, B. Winkens, J.A. Knottnerus, and R.J.E.M. Smeets. 2016. "Treatment Expectations Influence the Outcome of Multidisciplinary Rehabilitation Treatment in Patients with CFS." *Journal of Psychosomatic Research* 83 (April): 40–45.

- Wang, F., X. Shen, S. Xu, Y. Liu, L. Ma, Q. Zhao, D. Fu, Q. Pan, S. Feng, and X. Li. 2008. "Negative Words on Surgical Wards Result in Therapeutic Failure of Patient-Controlled Analgesia and Further Release of Cortisol after Abdominal Surgeries." *Minerva Anestesiologica* 74 (7-8): 353–65.
- Wells, Rebecca Erwin, and Ted J. Kaptchuk. 2012. "To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent." *The American Journal of Bioethics* 12 (3): 22–29.
- Zigmond AS and Snaith. 1983. "The Hospital Anxiety and Depression Scale."

6. ANNEXE

Annexe 1: The beliefs about medicine questionnaire specific (BMQ specific)

Avis personnel concernant les médicaments en général

Nous aimerions avoir votre avis personnel concernant les médicaments qui vous sont prescrits en général. Veuillez indiquer à quel point vous êtes d'accord ou non avec les affirmations suivantes. Merci de répondre aussi franchement que possible. Ne vous laissez pas influencer par une réponse sur une question pour les suivantes. Il n'y a pas de réponse juste ou fausse.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Indiférent	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
Ma vie serait impossible sans mes médicaments.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sans mes médicaments je serai très malade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ma santé à présent dépend de mes médicaments.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mes médicaments empêchent que ma situation ne s'empire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ma santé à l'avenir va dépendre de mes médicaments.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je m'inquiète parfois des effets à long terme de mes médicaments.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le fait de devoir prendre des médicaments m'inquiète.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je m'inquiète parfois de devenir trop dépendant/e de mes médicaments.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mes médicaments perturbent ma vie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mes médicaments sont un mystère pour moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 2: Q-No questionnaire

	Jamais 1	Rarement 2	Quelques fois 3	Souvent 4	Toujours 5
Je lis la notice d'emballage avant de prendre un médicament	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans le passé, j'ai déjà interrompu un traitement médicamenteux à cause des effets indésirables	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je m'informe auprès de mon médecin des effets secondaires potentiels des médicaments qu'il/elle me donne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je prends en compte sérieusement les effets indésirables mentionnés dans la notice d'emballage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 3: The perceived sensitivity to medicines (PSM)

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Indif- férent	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
Mon corps est très sensible aux médicaments	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mon corps réagi de manière excessive aux médicaments	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En général, je réagis plus fortement aux médicaments que la plupart des gens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'ai eu une mauvaise réaction aux médicaments dans le passé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Même de petites quantités de médicaments peuvent affecter mon corps	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 4: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Questionnaire d'évaluation personnelle

Lisez chaque question et entourez la réponse qui s'adapte le mieux à vous pour la semaine passée. Votre réponse ne doit pas être trop réfléchie mais rapide. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

Je me sens tendu(e) ou énervé(e).	<input type="radio"/> La plupart du temps <input type="radio"/> Souvent <input type="radio"/> De temps en temps <input type="radio"/> Jamais
Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.	<input type="radio"/> Oui, tout autant <input type="radio"/> Pas autant <input type="radio"/> Un peu seulement <input type="radio"/> Presque plus
J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	<input type="radio"/> Oui, très nettement <input type="radio"/> Oui, mais ce n'est pas trop grave <input type="radio"/> Un peu mais cela ne m'inquiète pas <input type="radio"/> Pas du tout
Je ris facilement et vois le bon côté des choses.	<input type="radio"/> Autant que par le passé <input type="radio"/> Plus autant qu'avant <input type="radio"/> Vraiment moins qu'avant <input type="radio"/> Plus du tout
Je me fais du souci	<input type="radio"/> Très souvent <input type="radio"/> Assez souvent <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Très occasionnellement
Je suis de bonne humeur.	<input type="radio"/> Jamais <input type="radio"/> Rarement <input type="radio"/> Assez souvent <input type="radio"/> La plupart du temps

Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e).	<input type="radio"/> Oui, quoi qu'il arrive <input type="radio"/> Oui, en général <input type="radio"/> Rarement <input type="radio"/> Jamais
J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.	<input type="radio"/> Presque toujours <input type="radio"/> Très souvent <input type="radio"/> Parfois <input type="radio"/> Jamais
J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	<input type="radio"/> Jamais <input type="radio"/> Parfois <input type="radio"/> Assez souvent <input type="radio"/> Très souvent
Je ne m'intéresse plus à mon apparence	<input type="radio"/> Plus du tout <input type="radio"/> Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais <input type="radio"/> Il se peut que je n'y fasse plus autant attention <input type="radio"/> J'y prête autant d'attention que par le passé
J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.	<input type="radio"/> Oui, c'est tout à fait le cas. <input type="radio"/> Un peu. <input type="radio"/> Pas tellement. <input type="radio"/> Pas du tout.
Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.	<input type="radio"/> Autant qu'avant <input type="radio"/> Un peu moins qu'avant <input type="radio"/> Bien moins qu'avant <input type="radio"/> Presque jamais
J'éprouve des sensations soudaines de panique.	<input type="radio"/> Vraiment très souvent <input type="radio"/> Assez souvent <input type="radio"/> Pas très souvent <input type="radio"/> Jamais
Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.	<input type="radio"/> Souvent <input type="radio"/> Parfois <input type="radio"/> Rarement <input type="radio"/> Très rarement

Annexe 5 : Pain catastrophizing scale (PCS)

Quand j'ai de la douleur...

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent, ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. Veuillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.

	Pas du tout	Quelque peu	De façon modéré	Beaucoup Souvent	Tout le temps
1) J'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) Je sens que je ne peux pas continuer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5) Je sens que je ne peux plus supporter la douleur.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6) J'ai peur que la douleur s'empire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7) Je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8) Avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9) Je ne peux m'empêcher d'y penser.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10) Je ne fais que penser à quel point ça fait mal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11) Je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12) Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13) Je me demande si quelque chose de grave va se produire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>