



Université de Picardie Jules Verne (UPJV)  
Institut d'Ingénierie de la Santé (2IS)  
Master professionnel mention santé  
Ingénierie de la rééducation, du handicap et  
de la performance motrice (IRHPM)

Université de Sherbrooke (UdeS)  
2500, boulevard de l'Université Sherbrooke,  
Sherbrooke, QC J1K 2R1, Canada  
Centre de Recherche du CHUS (CRC)  
12ème Avenue Nord Porte 6,  
Sherbrooke, QC J1H 5N4, Canada  
Centre de Recherche sur le vieillissement (CdRV)  
1036 rue Belvédère Sud  
Sherbrooke, QC J1H 4C4, Canada

## MEMOIRE DE RECHERCHE

Présenté en vue de l'obtention du

### **Master 2 IRHPM Promotion 2017-2018**

**Comparaison de l'effet analgésique induit par une intervention d'hypnose  
en présence d'un thérapeute et d'une intervention d'hypnose enregistrée**

Adrien Redeker



Suiveur universitaire :  
M. Dominique Audemer

Responsable du stage :  
Pr. Guillaume Léonard



# TABLE DES MATIÈRES

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>PRESENTATION DU STAGE.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>INTRODUCTION : .....</b>   | <b>5</b>  |
| 2.1      | PROBLEMATIQUE AUTOUR DE LA DOULEUR .....                                      | 5         |
| 2.2      | LE MODELE BIOPSYCHOSOCIAL.....  | 6         |
| <b>3</b> | <b>RECENSION DES ECRITS.....</b>  | <b>8</b>  |
| 3.1      | LE ROLE DE L'HYPNOSE DANS LA MODULATION DE LA DOULEUR .....                   | 8         |
| 3.1.1    | <i>L'intérêt de l'hypnose enregistrée dans la gestion de la douleur.....</i>  | <i>10</i> |
| 3.2      | LE RÔLE DES BIOMARQUEURS SANGUINS DANS LA MODULATION DE LA DOULEUR .....      | 11        |
| 3.2.1    | <i>Le rôle des endocannabinoïdes (ECBs).....</i>                              | <i>12</i> |
| 3.2.2    | <i>Le rôle des opioïdes endogènes .....</i>                                   | <i>14</i> |
| 3.3      | ROLE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME (SNA) DANS LA DOULEUR .....                  | 15        |
| 3.3.1    | <i>La variabilité de la fréquence cardiaque (HRV).....</i>                    | <i>16</i> |
| 3.3.2    | <i>La réponse galvanique (GSR).....</i>                                       | <i>17</i> |
| 3.3.3    | <i>De l'hétérogénéité des publications.....</i>                               | <i>18</i> |
| <b>4</b> | <b>QUESTION DE RECHERCHE .....</b>  | <b>19</b> |
| 4.1      | OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE .....                                      | 19        |
| 4.1.1    | <i>Principale .....</i>   | <i>19</i> |
| 4.1.2    | <i>Secondaires .....</i>  | <i>20</i> |
| <b>5</b> | <b>METHODOLOGIE .....</b>   | <b>21</b> |
| 5.1      | POPULATION .....  | 21        |
| 5.1.1    | <i>Taille de l'échantillon et échantillonnage .....</i>                       | <i>21</i> |
| 5.1.2    | <i>Critères d'admissibilité.....</i>  | <i>22</i> |
| 5.1.3    | <i>Recrutement et consentement libre et éclairé .....</i>                     | <i>22</i> |
| 5.2      | INTERVENTION .....  | 23        |
| 5.3      | COMPARAISON .....   | 23        |
| 5.4      | CRITÈRES DE JUGEMENT DES RÉSULTATS : VARIABLES ET INSTRUMENTS DE MESURE ..... | 23        |
| 5.4.1    | <i>Variables indépendantes : Hypnose.....</i>                                 | <i>23</i> |
| 5.4.2    | <i>Variables contrôles.....</i>   | <i>26</i> |
| 5.4.3    | <i>Variables dépendantes .....</i>  | <i>28</i> |
| 5.5      | TEMPORALITE .....   | 35        |
| 5.5.1    | <i>Déroulement de l'étude.....</i>  | <i>36</i> |
| 5.6      | SCHEMA D'ÉTUDE.....   | 36        |
| 5.7      | CONSIDÉRATION ÉTHIQUE.....  | 37        |
| <b>6</b> | <b>RESULTATS.....</b>   | <b>38</b> |
| 6.1      | TRAITEMENT STATISTIQUE.....   | 38        |
| 6.2      | CARACTERISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON .....                                       | 38        |
| 6.3      | EFFICACITE DES INTERVENTIONS HYPNOTIQUES SUR LA DOULEUR .....                 | 40        |
| 6.4      | REACTION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME .....                                    | 41        |
| 6.5      | CORRELATION ENTRE ANALGESIE ET SYSTEME NERVEUX AUTONOME.....                  | 44        |
| 6.6      | ROLE DES BIOMARQUEURS.....  | 44        |
| <b>7</b> | <b>DISCUSSION .....</b>   | <b>45</b> |
| 7.1      | LIMITES & FORCES DE L'ÉTUDE.....  | 46        |
| 7.1.1    | <i>Limites de l'étude .....</i>   | <i>46</i> |
| 7.1.2    | <i>Forces de l'étude.....</i>   | <i>47</i> |
| 7.2      | RETOMBÉES ANTICIPÉES .....  | 48        |
| 7.3      | DIFFUSION DES RESULTATS .....   | 49        |
| <b>8</b> | <b>CONCLUSION GENERALE.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>9</b> | <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>   | <b>51</b> |

## Remerciements

---

J'exprime ma profonde et sincère gratitude au ***professeur Guillaume Léonard, Ph. D., pht.***

Il y a maintenant plus d'un an, tu as accepté de bien vouloir m'accueillir dans ton laboratoire de recherche avec un enthousiasme hors du commun et une bienveillance extraordinaire pour diriger mon projet de recherche. Merci, Guillaume, pour la confiance que tu m'as témoignée.

Je tiens à adresser un grand merci au ***professeur Serge Marchand, Ph. D.***

Vous m'avez permis de réaliser mon projet de recherche dans votre laboratoire du CRCHUS. Nos échanges m'ont beaucoup appris sur la recherche et sur la douleur. Merci pour votre gentillesse.

Mes remerciements à ***monsieur Dominique Audemer,***

Je vous remercie en votre qualité de suiveur universitaire. Merci d'avoir accepté de bien vouloir suivre mon mémoire depuis l'autre côté de l'Atlantique.

Mes remerciements vont également à ***monsieur Philippe Chalaye, Ph. D.***

Tu as su me transmettre avec pédagogie les armes tant matérielles qu'intellectuelles nécessaires pour mener à bien mon projet de recherche. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mon projet.

Je n'oublie pas ***madame Janie Damien, B. Sc.***

Tu as prêté ta voix et tu t'es beaucoup impliquée pour mon projet. Ta curiosité et ton abnégation m'ont aidé à construire ce projet dans la continuité de tes travaux de recherche. Merci beaucoup Janie.

Enfin, une attention toute particulière à ***madame Marie-Philippe Harvey, M. Sc.***

Tu as déployé une énergie incroyable pour m'aider dans les analyses et la relecture de mon travail. Je suis extrêmement content et reconnaissant de ce que tu as fait pour moi.

## Remerciements

---

Merci à *Arnaud* et à *Rémi*, mes colocataires : vous avez réussi à me supporter pendant une demi-année, ce qui est relativement extraordinaire, vous en conviendrez ! Je n'oublierais pas vos nombreuses attentions.

Nous formions le gang du labo Léonard avec *Carmen, Frédérique, Marylie, Marie-Philippe, Marie-Claude*... À chacune de vous, j'exprime « *en masse* » mes sentiments les plus affectueux pour votre amitié, pour votre aide, et pour toutes les belles choses que nous avons partagées ensemble et qui ne trouveraient partout leur place ici. Je vais avoir le cœur pas mal gros, c'est sur...

À *mes parents*, du plus profond de mon cœur et avec autant d'amour que vous m'en avez donné depuis maintenant près de 25 ans : merci Papa et Maman de m'avoir poussé à croire en l'impossible.

À *ma grand-mère*, merci Mamy d'avoir tenu avec moi ces échanges épistolaires hors du temps et de l'espace, qui m'ont permis d'être près de toi, le temps de parcourir ta pensée sur papier lettre.

À *mon amoureuse*, ta patience, ta tranquillité et ton amour insatiable par-delà les cinq mille trois cent trente-neuf kilomètres qui nous ont séparés pendant six mois sont insondables. C'est à toi que vont mes pensées amoureuses.

À *mes amis* d'Amiens, de Nantes, de Lille et de Paris qui m'ont soutenu à distance et qui ont pris soin de m'envoyer à plusieurs reprises un petit mot attentionné depuis le vieux continent.

À tous, j'exprime ma considération la plus sincère.

**Adrien Redeker**

---

# 1 Présentation du stage

Ce document clôture une année de travail en vue de l'obtention du master II « Ingénierie de la rééducation, du handicap et de la performance motrice » (IRHPM) à Amiens. J'ai eu l'opportunité de réaliser mon stage du 19 février 2018 au 19 août 2018 à Sherbrooke au Québec (Canada). Ce travail de recherche a été accompli au Centre de recherche sur le vieillissement (CdRV) et au Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRCHUS). Ces deux centres de recherche font partie du 2<sup>e</sup> plus grand centre intégré universitaire de santé et de services sociaux au Québec : le CIUSSS de l'Estrie — CHUS. Ce sont plus de 17 000 employés et gestionnaires et plus de 1000 médecins qui couvrent une zone territoriale de 500 000 personnes.

Figure 1 : Schéma organisationnel du CdRV



Source : <http://cdrv.csss-iugs.ca/le-centre-de-recherche-en-bref>

Le Centre de recherche sur le vieillissement (CdRV) est spécialisé dans l'exploration des nouvelles connaissances en gérosiences et en autonomisation permettant aux jeunes et aux moins jeunes de « mieux vieillir » (Figure 1). Fondé en 1988 par le Dr Réjean Hébert, le CdRV est à présent sous la direction de madame la professeure Nicole Dubuc. Fort d'une cinquantaine

de chercheurs, de près de 140 étudiants et grâce à une centaine de membres du personnel de recherche, le CdRV a su obtenir le soutien financier des Fonds de Recherches du Québec – Santé (FRQS) et le statut d’institut de l’Université de Sherbrooke (UdeS) en 2005. Finalement c’est en 2017 que le CdRV a été officiellement désigné comme « Centre collaborateur » de l’Organisation panaméricaine de la santé/Organisation mondiale de la santé (OPS/OMS). Cette identité forte et cette reconnaissance officielle placent le CdRV (Figure 2) parmi les plus importants centres de recherche spécialisés dans le vieillissement au Québec et au Canada. Cette présence se matérialise par la formation de nouveaux cliniciens et de chercheurs, mais aussi par la publication d’articles scientifiques et par la diffusion vulgarisée du savoir issu des divers programmes de recherche.

*Figure 2 : Façade du CdRV*



Source : <http://cdrv.csss-iugs.ca/le-centre-de-recherche-en-bref>

*Figure 3 : Vue panoramique de la façade du CRCHUS*

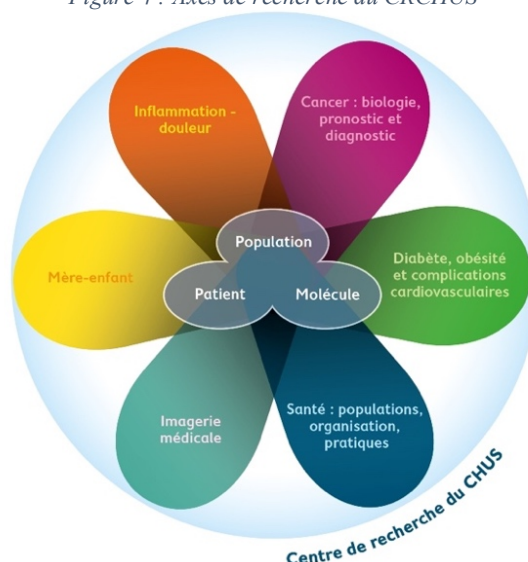


Source : <http://cr.chus.qc.ca/le-centre-de-recherche/agrandissement/>

Le Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRCHUS ; Figure 3) se démarque des autres centres par son approche intégrée de la recherche, qu’elle soit fondamentale, clinique, épidémiologique ou évaluative. Cette approche spécifique à l’origine de sa précellence est issue du travail de plus de 900 chercheurs, membres du personnel de recherche, étudiants diplômés et hautement qualifiés en recherche. Sa situation est unique : le CRCHUS est l’un des plus grands centres de recherche du Québec, sa vision de la recherche est orientée en partenariat avec les autres grands acteurs de la santé à Sherbrooke. Le CRCHUS collabore notamment avec la Faculté de médecine et des sciences de la santé (FMSS) de l’Université de Sherbrooke, le Centre de recherche sur le vieillissement (CdRV) et d’autres

centres de recherche. Fondé en 1980 par le Dr Marek Rola-Pleszczynski, le Dr Jean-Marie Moutquin, le CRCHUS est aujourd'hui dirigé par le Dr William Fraser. C'est avec 6 axes de recherche que le CRCHUS compte actuellement 257 chercheurs, 625 étudiants, 956 projets de recherche clinique actifs et pas moins de 626 publications scientifiques (rapport annuel 2016-2017 ; Figure 4).

Figure 4 : Axes de recherche du CRCHUS



Source : rapport annuel 2016-2017

Au sein de cet environnement, mon statut est celui d'étudiant-chercheur ayant pour mission de réaliser un projet de recherche. Ainsi, j'ai participé à l'ensemble des processus de recherche : l'élaboration du protocole de recherche, la soumission du protocole de recherche au comité d'éthique, le recrutement des participant(e)s, la collecte des données, l'analyse des données jusqu'à la rédaction d'un article scientifique. Pour mener à bien ces différentes étapes, une équipe pluridisciplinaire m'a accueilli. Cette équipe incluait deux professeurs-chercheurs, un coordonnateur de recherche, une infirmière et un technicien de recherche. J'ai aussi eu l'occasion d'avoir de nombreux échanges avec plusieurs étudiants en physiothérapie, en neuropsychologie, en pharmacologie et en science de la santé. Cette diversité des disciplines a été pour moi une belle occasion de développer des capacités de communication et de collaboration avec l'ensemble des intervenants afin d'obtenir les réponses ou les outils qui étaient nécessaires à la réalisation de mon travail. Les discussions avec les différents membres de l'équipe de recherche m'ont permis d'acquérir de nouvelles connaissances dans le domaine de la recherche clinique que j'ai pu combiner avec les miennes afin d'enrichir un protocole nouveau et valide scientifiquement. Ceci m'a permis de parfaire mon esprit critique et ainsi d'améliorer ma capacité d'évaluer les résultats présentés dans les publications scientifiques.



Le projet de recherche présenté était dirigé par le professeur Guillaume Léonard (pht, Ph. D.) et le professeur Serge Marchand (Ph. D.).

Guillaume Léonard a obtenu un doctorat en sciences cliniques (avec une spécialité en recherche sur la douleur), et un postdoctorat de physiothérapie. Il est présentement chercheur au CdRV et professeur agrégé à l'école de réadaptation de la FMSS.

Particulièrement intéressé par la neurostimulation, ses recherches gravitent plus largement autour de la compréhension et du traitement de la douleur chronique. Ces travaux ont permis de faire avancer les connaissances dans la neurophysiologie des mécanismes de la chronicisation de la douleur<sup>1,2</sup>, mais également dans la compréhension du fonctionnement du cerveau humain<sup>3-5</sup>. Les articles de Guillaume Léonard font l'objet de publications dans des revues internationales.

Serge Marchand est détenteur d'un doctorat en neuroscience et d'un postdoctorat en neuroanatomie de la douleur. Il était chercheur au CRCHUS et il en a été le directeur scientifique de 2008 à 2013. Il a lui-même créé et développé l'axe Inflammation-Douleur au CRCHUS (Figure 4). Professeur titulaire au département de chirurgie — service de neurochirurgie de l'Université de Sherbrooke, ses travaux de recherche portent sur les mécanismes neurophysiologiques responsables du développement et de la persistance de la douleur chronique. Il est l'auteur du livre intitulé « Le phénomène de la douleur » paru en 2009 aux éditions Chenelière Éducation<sup>6</sup> et également auteur de plusieurs autres livres et chapitres de livres traitant de la douleur<sup>7-9</sup>. Depuis sa nomination en août 2017 par le Conseil des ministres du gouvernement du Québec, Serge Marchand est directeur scientifique du Fonds de recherche du Québec — Santé (FRQS).

## 2 Introduction :

### 2.1 Problématique autour de la douleur

Les connaissances scientifiques relatives à la douleur n'ont pas cessé de faire des progrès au cours des dernières décennies. Le phénomène de la douleur est à présent défini comme un ensemble de dispositifs engendrant une sensation désagréable permettant la protection de notre intégrité corporelle. Cependant lorsque la douleur persiste, c'est-à-dire au-delà du délai conventionnel de guérison, ce système d'alerte perd sa fonction physiologique d'avertissement aigu contre une blessure pouvant potentiellement être mortelle<sup>10</sup> : l'expérience devient alors néfaste. C'est pour cela qu'il est essentiel d'investir les champs de la recherche visant à améliorer le traitement de la douleur dès le stade aigu ; avant une potentielle chronicisation.

D'abord traitée comme un symptôme ; certains auteurs suggèrent de considérer la douleur comme une maladie à part entière<sup>11</sup>. Pourtant, dans la dixième édition du Code international des Maladies (CIM10) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le code R 52 classait sous le nom de « Douleur, non classée ailleurs » et « Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs » (Chapitre 18), « Symptômes et signes généraux » (section 8) : aucune définition n'y était présentée de manière explicite<sup>12</sup>. La récente onzième version (CIM11) qui entrera en vigueur le 1er janvier 2022<sup>13</sup> utilise à présent la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) sous le code MG30 : « *La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* »<sup>14,15</sup> ce qui en fait une référence mondiale. Pourtant, certains auteurs proposent de reconsidérer cette définition afin d'accentuer le caractère subjectif et ainsi définir la douleur comme une « *expérience somatique mutuellement reconnaissable qui reflète l'appréhension par une personne de la menace à son intégrité corporelle ou existentielle* » [traduction libre]<sup>16</sup>. Cette mutation même de la classification et de la définition de la douleur reflète la complexité de décrire et d'étudier ce phénomène sous toutes ses formes<sup>17</sup>.

C'est en 1998 que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié les premières données épidémiologiques évaluant à 22 % la prévalence de la douleur chronique de la population mondiale<sup>18</sup>. En 2012, elle est estimée à 30 % dans une revue systématique suggérant que cette préoccupation sociale est croissante<sup>19</sup>. Pour soulager la douleur, différents traitements

pharmaceutiques sont disponibles, mais leur efficacité demeure limitée. L'utilisation de médicaments est toujours susceptible d'induire des effets indésirables et pourrait potentiellement avoir des conséquences dommageables<sup>20-22</sup>. De plus, les données épidémiologiques européennes soutiennent que pour 40 % de la population affectée par la douleur chronique, les traitements reçus ne procurent qu'un soulagement partiel de la souffrance et sont de ce fait insuffisants<sup>23</sup>. La douleur affecte la capacité à travailler et à réaliser des activités : c'est une cause majeure d'invalidité à travers le monde<sup>24</sup>. Le niveau de développement des pays ne semble pas influencer directement la prévalence de l'invalidité et dans de nombreux pays, l'accès aux soins contre la douleur est un problème croissant<sup>25</sup>.

Inscrit aux droits de l'homme, le traitement contre la douleur est inaliénable et c'est au système de santé que revient le devoir de le fournir<sup>10,26,27</sup>. Dès lors, il est essentiel d'étudier, de prévenir, d'alléger ou de retarder l'apparition de la douleur.

## **2.2 Le modèle biopsychosocial**

Depuis 1977, le modèle purement biomédical est décrié<sup>28</sup>, allant même jusqu'à parler de « iatrogénie » de ce modèle ; l'approche « globale » du patient douloureux, tenant compte de ses facteurs biologiques et psychosociaux, est favorisée<sup>29</sup>.

À ce jour, il n'a pas été trouvé de relation systématique et/ou proportionnelle entre la pathologie, le signal sensitif et l'intensité de la douleur ressentie<sup>30</sup>. Bien qu'elle soit universelle, la sensation douloureuse est loin d'être standardisée. La douleur est multidimensionnelle : cette sensation se compose à la fois d'une part sensori-discriminative (par ses mécanismes physiologiques), cognitive (l'interprétation de la douleur dépend de la perception et de la réaction individuelle), mais aussi émotionnelle (caractère désagréable, pénible, insupportable ou agréable engendrant des conséquences émotionnelles variées) et comportementale (manifestations que l'on observe : physiologique, verbale et/ou motrice)<sup>31</sup>. L'expérience humaine résultante vécue en demeure individuelle et subjective<sup>6</sup> : en fin de compte, c'est la physiologie et la psychologie qui interviennent ensemble dans le phénomène de la douleur<sup>32</sup>. Complexe, cet assemblage serait lui-même médié par des réseaux de neurones qui forment ce que l'on appelle la « matrice de la douleur »<sup>33</sup>.

Pour l'OMS, c'est la durée supérieure à 3 mois qui est retenue pour statuer sur le caractère chronique de la douleur. Or, la littérature n'appuie pas le critère arbitraire des 3 mois et plus de façon unanime. Certains auteurs soutiennent plutôt le caractère persistant de la douleur « au-delà du délai normal de guérison ». Aussi, une persistance de la douleur serait liée à la sensibilisation (aussi bien périphérique que centrale : c'est-à-dire qu'il y a des changements dans les réponses neuronales) <sup>34</sup>. L'activité neuronale initiale due à une lésion entraîne une cascade d'événements tant périphériques que centraux en réponse à la blessure ou à la maladie <sup>35</sup>. Cette cascade peut durablement moduler le dispositif d'alerte : on parle alors de sensibilisation <sup>36</sup>. C'est un état constant d'alerte neuronale alors que la lésion est résolue. Les neurones peuvent alors décharger de manière spontanée et/ou inappropriée (lors d'un stimulus normalement indolore). À la lumière de ces explorations fondamentales, nous pouvons maintenant appréhender avec discernement des observations cliniques singulières telles que l'allodynie (douleur suite à un stimulus qui ne provoque normalement pas de douleur, comme un toucher léger), l'hyperalgésie (réponse douloureuse exagérée aux stimuli normalement douloureux) ou la douleur fantôme (douleur d'une zone corporelle amputée ou qui a perdu son innervation sensorielle). La douleur fut un temps considérée comme d'origine périphérique seulement, et l'on classait par élimination toute autre douleur ne répondant pas aux examens biomédicaux au rang de « douleur psychogène », soit une imagination du patient. Cette conception minimaliste fait désormais partie du passé <sup>37</sup>. Parallèlement, la compréhension de la modulation descendante de la perception douloureuse a progressé de manière spectaculaire. Grâce à une littérature fournie, le réseau pointu de défense contre la douleur dont chacun de nous est équipé est connu. Ce réseau est activable volontairement pour soulager la douleur avec des médicaments ou par des approches non médicamenteuses (mode de vie, exercices thérapeutiques, stratégies psychologiques, méditation, hypnose, etc.) <sup>38</sup>.

L'exploration de nos savoirs dans la modulation thérapeutique volontaire et non pharmacologique de la perception de la douleur est indispensable pour pouvoir prévenir et soulager la douleur dès son stade aigu <sup>39</sup>.

### 3 Recension des écrits

#### 3.1 Le rôle de l'hypnose dans la modulation de la douleur

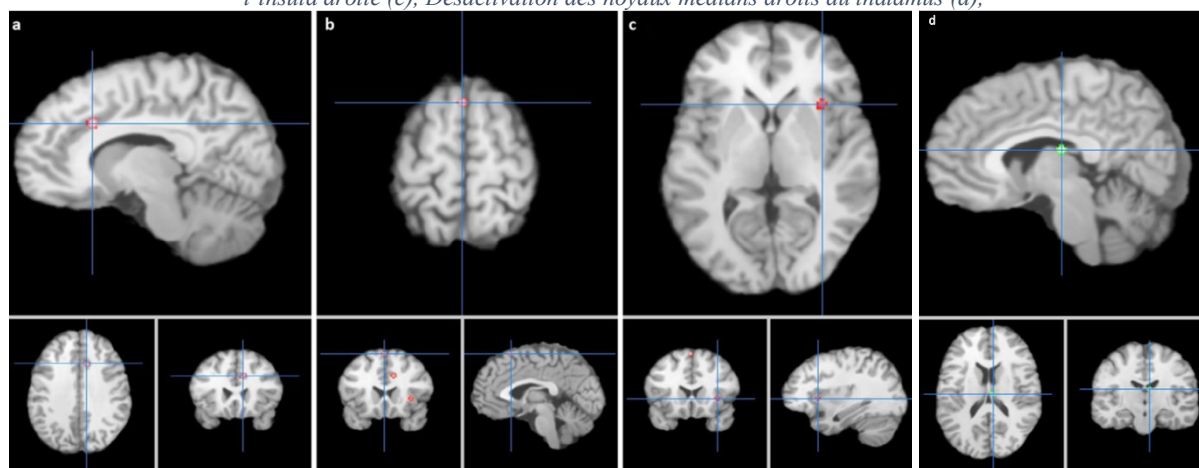
Plusieurs outils thérapeutiques physiques et pharmacologiques peuvent être optimisés par des approches cognitives. Les approches cognitives et comportementales semblent améliorer la prise en charge clinique de la douleur<sup>40,41</sup>. La capacité d'altérer et de créer des expériences suite à une suggestion ciblée demeure l'une des aptitudes les plus remarquables du cerveau humain. L'importance des approches modulant les composantes affectives et cognitives dans le traitement de la douleur, telles que l'hypnose est soutenue par de nombreuses observations scientifiques<sup>39</sup>. L'hypnose est définie comme un « *état de conscience altéré, caractérisé par une focalisation de l'attention, contrastant avec une réduction importante de l'attention prêtée aux stimuli de l'environnement et une diminution des pensées spontanées* » [traduction libre]<sup>42</sup> et s'inscrit pleinement dans ce type d'approches.

L'efficacité analgésique de l'hypnose comparativement à la prise en charge classique ou à un placebo est supportée par des observations expérimentales et cliniques<sup>40, 43,44</sup>.

La taille de l'effet pour le soulagement de douleurs chroniques par l'hypnose est modérée à importante ( $d = 0,74$ ) selon Montgomery et collaborateurs (2000)<sup>44</sup>. Cette méta-analyse regroupe les informations de 933 patients répartis dans 18 publications s'intéressant au soulagement de la douleur des patients souffrant de différents types de douleurs (maux de tête, brûlures, problèmes cardiaques, arthrite, cancer, problèmes dentaires, eczéma et maux de dos chroniques)<sup>44</sup>. Les interventions hypnotiques ont procuré un soulagement allant jusqu'à 75 % des patients étudiés<sup>44</sup>. Adachi et collaborateurs (2014) ont rapporté dans une méta-analyse que l'hypnose réduit la perception de la douleur de façon significative (taille d'effet modérée ; «  $d = 0,60$  ») par rapport aux soins standards<sup>40</sup>. Six études contrôlées randomisées et six études cliniques contrôlées comportant des groupes contrôles (traitements « standards » contre la douleur chronique et interventions psychologiques) ont été incluses dans cette méta-analyse (entre 22 et 157 participants étaient inclus dans ces études). Onze de ces douze études ont fait entre trois et douze sessions individuelles d'hypnose (30 à 90 minutes). Les groupes contrôles ont été constitué de la façon suivante : une liste d'attente pour une étude, des interventions psychologiques pour huit études et ces deux types de groupes contrôles pour les trois études restantes. D'autre part, le soulagement par l'hypnose de la douleur, tant aiguë que chronique, semble être supérieur aux traitements usuels et aux traitements alternatifs de nature non

hypnotique (entraînement autogénique, biofeedback, thérapie cognitivo-comportementales, imagerie guidée, relaxation musculaire progressive et psychothérapie de soutien) et à une liste d'attente <sup>45</sup>. Finalement, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a publié en 2015 <sup>46</sup> des chiffres en accord avec les données précédentes. Les tailles d'effet variant de  $d = 0,57$  à  $d = 0,91$  soit de « moyenne » à « importante ». Ces données suggèrent donc que l'hypnose analgésique est une intervention cliniquement pertinente (c'est-à-dire  $d > 0,2$ ) <sup>46</sup>. L'analgésie induite par l'hypnose a été étudiée et s'est montrée efficace dans de nombreux champs de la médecine : problèmes dentaires, eczéma, cancer, brûlures, maux de tête, arthrite, problèmes cardiaques et maux de dos chroniques <sup>44</sup>.

Figure 5 : Activations sous hypnose du cortex cingulaire antérieur droit (a), du gyrus frontal supérieur gauche (b) et de l'insula droite (c), Désactivation des noyaux médians droits du thalamus (d).



Source : Del Casale et coll., 2015<sup>47</sup>

Les études utilisant la neuro-imagerie fonctionnelle montrent que des zones cérébrales corticale et sous-corticale sont activées de manière significative lors d'une douleur expérimentale sous hypnose <sup>47</sup> (Fig. 5). Ainsi l'activation du cortex cingulaire antérieur droit, du gyrus frontal supérieur gauche et du cortex insulaire droit serait potentiellement responsable de la désactivation thalamique (inhibition descendante). Ces régions activées par l'hypnose sont d'ailleurs bien connues pour leur implication dans la modulation de la perception de la douleur<sup>48-51</sup>. Cette hypothèse est un point de départ dans la compréhension de la neurophysiologie en lien avec la réduction de l'intensité de la douleur grâce à l'hypnose. Les changements induits influencent d'autres zones de la « matrice de la douleur » telles que le cortex cingulaire antérieur (associé au traitement des informations relatives à l'aspect émotionnel de la douleur), le cortex somato-sensoriel primaire et secondaire S1 et S2, reconnaissance des aspects sensoriels de la douleur, et le cortex insulaire, centre d'intégration de l'information sur l'état homéostatique du corps <sup>52,53</sup>.

Les données de l'imagerie cérébrale<sup>54-56</sup> et l'analyse des réactions du système nerveux ouvrent des perspectives intéressantes pour combler notre compréhension des mécanismes sous-tendant l'action des abords biopsychosociaux. On sait par exemple que l'insula opère tel un intermédiaire entre les composantes sensorielles et émotionnelles de la douleur<sup>57</sup>. Par ailleurs, certains chercheurs avancent l'hypothèse selon laquelle l'hypnotisabilité traduirait une focalisation attentionnelle plus efficace et serait en lien avec des capacités de contrôle exécutif singulières et des substrats neuronaux spécifiques dans le cortex préfrontal droit<sup>58</sup>. Ainsi, l'hypnotisabilité refléterait la capacité des individus à recruter le cortex pariétal et les régions cingulaires antérieures dans des conditions d'attention sélectives : c'est-à-dire que la détection et la gestion des conflits seraient plus efficaces. De plus, les personnes hautement hypnotisables auraient davantage de connexions au niveau du réseau de mode par défaut (MPD), véritable cartographie de l'activité cérébrale au repos, qui se traduirait par une meilleure flexibilité d'attention et de capacité de dissociation<sup>58</sup>.

### **3.1.1 L'intérêt de l'hypnose enregistrée dans la gestion de la douleur**

Dans le domaine de la douleur, la participation et l'implication actives des patients dans leur processus de soins semblent inévitables pour favoriser la capacité de gérer soi-même la douleur. L'autogestion étant définie comme « la capacité de l'individu à gérer les symptômes, le traitement, les conséquences physiques et psychologiques et les changements de mode de vie inhérents à la vie avec une maladie chronique »<sup>59</sup>. Une récente méta-analyse montre l'efficacité de ce type d'approche pour réduire la douleur tout en soulignant une taille de l'effet modérée<sup>60</sup>. Par ailleurs, les effets de l'hypnose seraient plus directs qu'une approche cognitive, présente dans ces programmes d'autogestion et permettraient même d'en potentialiser les effets lorsqu'elle y est associée<sup>61</sup>. Étant donné les coûts ou les difficultés d'accès à un hypnothérapeute, l'hypnose enregistrée devient une alternative des plus intéressantes. Il est donc essentiel d'étudier le champ de la gestion autonome de la douleur pour augmenter l'adhésion et l'efficacité thérapeutique. De plus, dans un contexte clinique, les personnes souffrants de douleurs chroniques ont une observance thérapeutique plus faible<sup>62</sup>. C'est dans ce souci d'autonomisation qu'une séance d'hypnose enregistrée serait une arme thérapeutique intéressante, une technique efficace d'autogestion pour les patients souffrant de douleurs.

Il a été démontré que l'hypnose enregistrée était efficace dans la gestion du stress, dans le syndrome du côlon irritable et lors d'interventions chirurgicale en dentisterie<sup>63</sup>.

L'hypnose enregistrée permettrait d'atteindre une profondeur hypnotique semblable à celle atteinte par l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute, particulièrement chez les individus plus répondeurs à l'hypnose. Cependant, selon une étude portant sur une population de patients hospitalisés pour des douleurs, l'hypnose enregistrée serait possiblement moins efficace que l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute pour gérer la douleur<sup>64</sup>. Toutefois, il est important de noter que dans cette étude, tous les participant(e)s étaient soumis aux deux interventions, soit l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute d'une part et l'hypnose enregistrée d'autre part. Cela pourrait constituer un possible biais d'effet d'ordre où l'effet de la première intervention pourrait potentiellement influencer le résultat de la deuxième, d'autant plus si le script utilisé est identique pour les deux interventions<sup>64</sup>. Finalement, comme il est suggéré par les auteurs, la modeste significativité statistique des résultats nous invite à considérer ces résultats avec prudence<sup>64</sup>. Il serait donc important de réaliser une étude dans laquelle les effets de l'hypnose enregistrée seraient comparés aux effets de l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute chez des participant(e)s qui n'auraient aucune expérience d'hypnose et qui ne seraient soumis qu'à seulement l'une des deux conditions expérimentales (soit seulement l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute ou seulement l'hypnose enregistrée).

Considérant les avantages de l'hypnose enregistrée, il est nécessaire de mieux étudier cette technique d'autogestion et son efficacité contre la douleur. En effet, l'hypnose enregistrée est associée à de faibles coûts, un traitement standardisé, autonome, ne nécessitant que peu d'équipements, avec peu d'effets secondaires et une grande satisfaction de la part des patients.

### **3.2 Le rôle des biomarqueurs sanguins dans la modulation de la douleur**

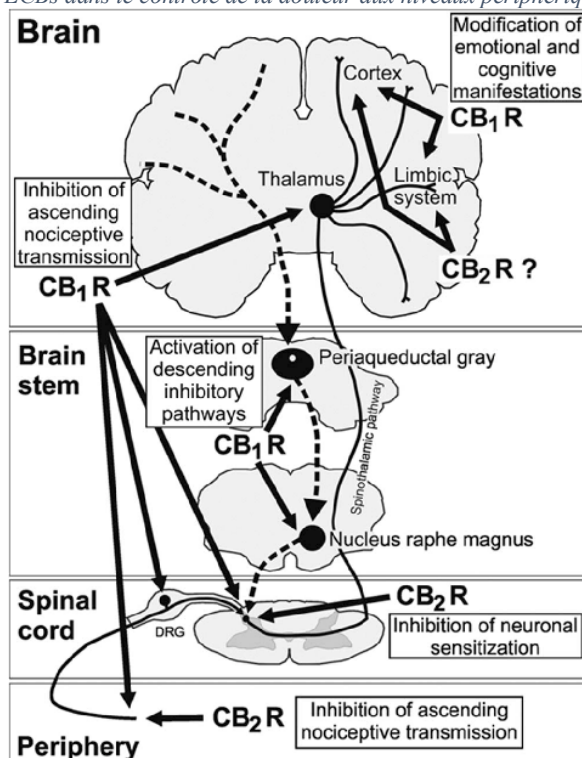
Une part des processus ont été précisés par des modèles conceptuels, mais nous ne connaissons pas la nature exacte de l'hypnose. Les substrats mis en jeu constituent dès lors une question de recherche pertinente. Les opioïdes étant des anti-nociceptifs notoires, il serait intéressant d'étudier leur rôle lors de l'analgésie induite par hypnose. Cependant, nous savons que l'analgésie hypnotique n'est pas exclusivement médiée par le mécanisme neurologique prenant part à l'activité des récepteurs opioïdiques cérébraux : la naloxone, antagoniste des récepteurs neuronaux aux opioïdes, ne permet pas de bloquer totalement l'analgésie induite par l'hypnose<sup>65,66</sup>. Ces résultats nous invitent à penser qu'il y a d'autre(s) système(s), d'autre(s) substrat(s) impliqué(s) dans l'analgésie hypnotique.



### 3.2.1 Le rôle des endocannabinoïdes (ECBs)

Le système endocannabinoïde est un mécanisme endogène qui est impliqué dans le phénomène antinociceptif<sup>67</sup>. C'est en 1990 que des chercheurs ont découvert dans le cerveau d'un rat des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) dotés de qualités anti-nociceptives<sup>68</sup> : ce sont des récepteurs aux cannabinoïdes (CB-Rs). Les CB<sub>1</sub>-R et CB<sub>2</sub>-R sont les deux principaux CB-Rs connus. Chez l'humain, la distribution anatomique de ces récepteurs est ubiquitaire, mais elle n'est pas homogène : présents en présynaptique, soit à la fin des neurones périphériques et centraux, la majorité des CB<sub>1</sub>-R se trouve dans notre système nerveux central (SNC)<sup>69</sup>. Les CB<sub>1</sub>-R sont les RCPGs les plus abondants dans le cerveau humain : leur présence accrue dans le cortex, l'hippocampe, les ganglions de la base et le cervelet traduit bien l'emprise des cannabimimétiques sur la cognition, la mémoire, la locomotion et la transmission de la douleur. *A contrario*, les CB<sub>2</sub>-R seraient davantage distribués à l'extérieur du SNC, principalement dans le système immunitaire : les plus fortes concentrations ont été identifiées sur les lymphocytes B<sup>70</sup>. Les faibles concentrations des CB<sub>2</sub>-R font que leurs fonctions neurophysiologiques restent sujettes à débat. Certains papiers ont permis de localiser des zones impliquées dans les mécanismes endogènes anti-nociceptifs. Ces zones contiennent des CB-Rs et sont activées lors de la modulation de la douleur conditionnée (MDC).

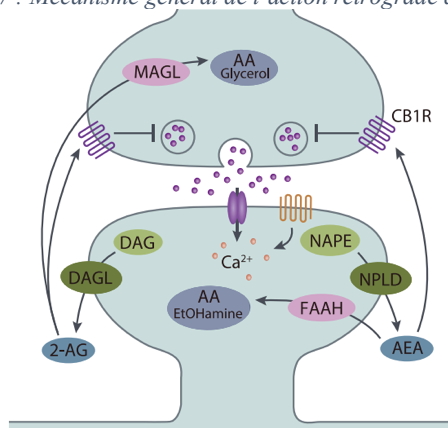
Figure 6 : Rôle du système ECBs dans le contrôle de la douleur aux niveaux périphérique, rachidien et supraspinal.



Source : Maldonado et coll., 2016<sup>71</sup>

Le mot « endocannabinoïdes » renvoie aux composés chimiques synthétisés de façon endogène chez l'animal et chez l'homme et qui sont dotés d'une affinité pour les CB-Rs. On y trouve des agonistes et des antagonistes : ce sont les ligands. Découverte en 1992, l'anandamide (arachidonoyléthanolamide ou AEA) est le premier agoniste identifié des CB<sub>1</sub>-R, synthétisé de manière endogène, le deuxième plus étudié est le 2 -arachidonylglycerol (2-AG) (57). Le N-palmitoyléthanolamine (PEA) est un ligand des CB<sub>2</sub>-R. L'action des ECBs s'effectue à trois niveaux. 1) Au niveau supra-spinal : la substance grise périaqueducale (SGPA), la médulla rostrale ventrale (MRV) ; 2) au niveau spinal : la corne dorsale (CD) et 3) au niveau périphérique : les nerfs périphériques <sup>67</sup>. L'injection d'ECBs au niveau de la SGPA et de la MRV induit une antinociception et l'inactivation de la MRV empêche l'analgésie produite par les cannabinoïdes <sup>72</sup>. Parallèlement, une étude a montré que l'analgésie cannabinoïde au niveau de la MRV soumise au test de la naloxone (antagoniste des opioïdes) n'est pas inversée <sup>72</sup>. Compte tenu des résultats de cette étude, nous sommes amenés à considérer l'effet analgésique des ECBs comme indépendant des ligands opioïdes endogènes, mais dépendant des ligands cannabinoïdes <sup>73</sup>. C'est-à-dire que les ECBs sont des analgésiques à action centrale dont le circuit est similaire à celui des opioïdes comme la morphine (modulation de l'activité neuronale de la MRV), mais distinct d'un point de vue pharmacologique.

Figure 7 : Mécanisme général de l'action rétrograde des ECBs



Source : Zlebnik et Cheer, 2016 <sup>74</sup>

Au niveau spinal, les ECBs activent les CB-Rs exprimés sur les terminaisons GABAergiques présynaptiques par un mécanisme d'action rétrograde qui a pour effet d'inhiber le relâchement de GABA et de glutamate <sup>73</sup>. Cela diminue la libération de neurotransmetteurs et désinhibe la voie antinociceptive CD-PAG-RVM, produisant ainsi une analgésie <sup>67</sup>.

Au niveau périphérique, les ECBs induiraient une analgésie par un mécanisme adrénergique : chez les rats, la libération de noradrénaline endogène est provoquée par une injection locale d'anandamide et de PEA dans les pattes des cobayes. La noradrénaline, produite

par l'organisme humain, est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de la douleur, du sommeil et de l'humeur. En tenant compte de la limitation de la littérature sur le sujet, il semblerait que, quels que soient leur type et leur localisation, l'effet analgésique périphérique local des CB-Rs est lié au relâchement de la norépinéphrine <sup>75</sup>.

Par l'intermédiaire de prises de sang réalisées à intervalle régulier, il est possible de mesurer de façon dynamique le niveau d'ECBs en réaction à des stimulations comme la douleur, le stress, l'exercice physique <sup>76-80</sup>. Les dosages des niveaux d'ECBs (2-AG, PEA et N-oléoyléthanolamine ou OEA) dans le sang des participants avant une épreuve stressante, puis 30 secondes après ont montré une augmentation significative des niveaux d'endocannabinoïdes circulants <sup>76</sup>. De la même façon, une étude a montré des niveaux d'ECBs (AEA, 2-AG) et de trois analogues structuraux (2-OG, DEA et OEA) significativement plus élevés immédiatement après trois minutes d'exercices isométriques produisant une hypoalgésie <sup>80</sup>. Toutefois, aucune donnée similaire ne semble avoir été publiée dans la littérature pour l'analgésie hypnotique.

### 3.2.2 Le rôle des opioïdes endogènes

Des études chez l'animal et chez l'humain ont observé une interaction bidirectionnelle entre les opioïdes et les cannabinoïdes chez des rats<sup>81</sup>, suggérant un lien étroit entre le système d'endocannabinoïdes et le système opioïdergique (voir 3.2.1). Il serait donc très intéressant d'étudier/de comparer les niveaux de cannabinoïdes et d'opioïdes avant/après l'analgésie induite suite à l'hypnose.

Certains récepteurs aux opioïdes ont un mécanisme périphérique comparable à celui des CB<sub>1</sub>-R et CB<sub>2</sub>-R en périphérie, provoquant ainsi un effet analgésique et anti-inflammatoire local chez les rats <sup>82</sup>, mais également chez les humains <sup>83</sup>. Par ailleurs, une étude chez les rats montre que l'antinociception périphérique résultante est due à l'action des récepteurs à corticolibérine (CRH-R<sub>1</sub> et CRH-R<sub>2</sub>), qui sont eux-mêmes activés par des opioïdes (majoritairement les  $\beta$ -endorphines) <sup>84</sup>. Que ce soit pour les ECBs ou pour les opioïdes endogènes, l'activité cérébrale et spinale étudiée en laboratoire chez l'animal passe par les RCPGs <sup>85</sup>.

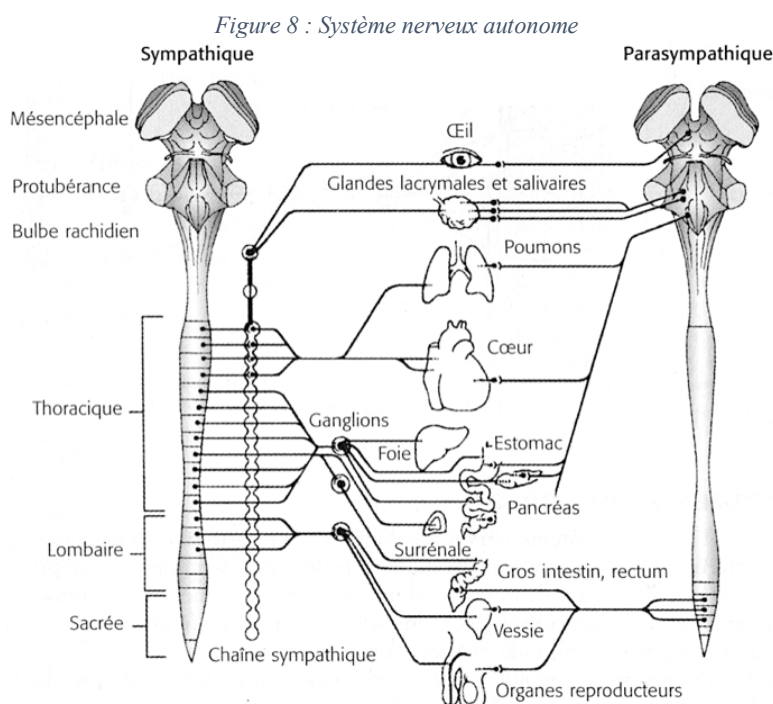
Chez les souris, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ou THC (célèbre agoniste exogène des CB-Rs) augmente l'efficacité analgésique de la morphine (agoniste des récepteurs opioïdergiques  $\mu$ ) <sup>86</sup>. Les ligands des récepteurs périphériques aux opioïdes les plus connus impliqués dans l'analgésie chez les animaux et chez les humains sont les  $\beta$ -endorphines, met/leu-enképhalines, et les dynorphines <sup>87</sup>. L'interaction entre les ECBs et les opioïdes semble être principalement dus aux dynorphines <sup>85</sup>. Au moment où la  $\beta$ -endorphine se lie au CB<sub>2</sub>-R, l'antinociception est

stimulée. L'AM124, agoniste sélectif des récepteurs CB<sub>2</sub>-R, peut être bloqué par la naloxone chez le rat <sup>88</sup> : l'interaction opioïde–endocannabinoïde est une évidence <sup>89</sup>.

Finalement, les niveaux de peptides opioïdes endogènes ainsi que les niveaux d'ECBs dans le sang des humains sont augmentés après la pratique d'exercice physique <sup>80</sup>. Les CB<sub>1</sub>-R sont activés par les ECBs et une analgésie se produit. Les concentrations sanguines dosées de  $\beta$ -endorphine chez des sujets sains s'avéraient aussi augmentées chez les hommes suite à une séance d'exercice <sup>80</sup>. Toutefois, aucune donnée ne semble avoir été publiée dans la littérature sur la mesure dynamique des opioïdes avant et après une analgésie créée par l'hypnose.

### 3.3 Rôle du système nerveux autonome (SNA) dans la douleur

Le rôle du système nerveux autonome (SNA) a été amplement documenté dans la communauté scientifique <sup>90</sup>. Composé du système nerveux sympathique (SNS) qui s'active suite à une exposition à un stress physiologique, et du système nerveux parasympathique (SNP) qui agit généralement en tant qu'antagoniste du système nerveux sympathique afin de permettre au corps d'aller vers un état de relaxation et de rétablir l'homéostasie (Blumenfeld, 2010 ; Tracy, 2016 ; Kyle 2014). Par exemple, le SNS est responsable de plusieurs effets physiologiques, comme l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'activité des glandes sudoripares, la constriction des vaisseaux sanguins périphériques et la libération d'adrénaline et noradrénaline.



Source : *Le phénomène de la douleur*, Marchand S., 2009<sup>6</sup>

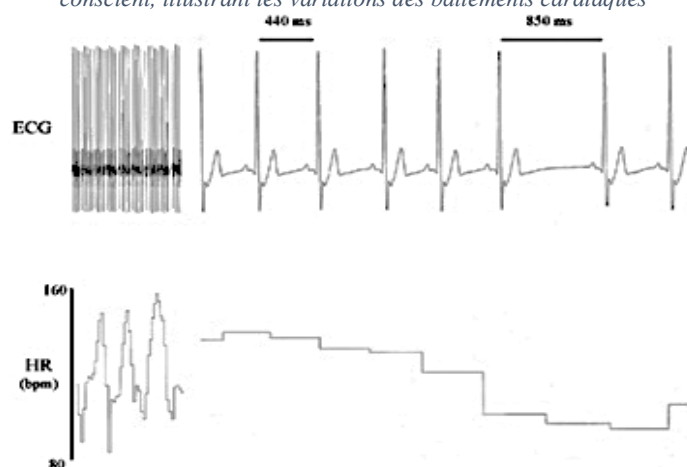
En plus d'être impliqué dans les mécanismes endogènes de la douleur, le système SNA prend part dans des troubles tels que l'arthrite rhumatoïde, les bouffées de chaleur, l'hypertension et la douleur chronique. De récentes études montrent l'efficacité thérapeutique de l'hypnose dans ces troubles <sup>91-94</sup>. Il serait donc pertinent d'étudier le lien entre le SNA et les effets physiologiques observés sous hypnose afin d'éclaircir les processus neurophysiologiques impliqués dans la modulation de la douleur sous hypnose.

Enfin, la comparaison des variations du SNA entre un état de repos et un état hypnotique analgésique permettrait d'étudier si cette technique thérapeutique déploie une partie de ses effets à travers la relaxation (position du corps, l'absence de mouvement, la fermeture des yeux et l'environnement) ou si l'effet réside dans d'autres paramètres psychologiques et physiologiques plus spécifiques. L'activité du SNA peut être estimée à l'aide de différentes méthodes comme la variabilité de la fréquence cardiaque et l'activité électrodermale.

### 3.3.1 La variabilité de la fréquence cardiaque (HRV)

La HRV (*heart rate variability*) ou la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est une mesure non invasive permettant d'évaluer en temps réel l'activité du SNA dans des conditions expérimentales ou cliniques, par exemple une stimulation douloureuse et l'analgésie induite par l'hypnose. La HRV est étudiée sous deux angles : l'un fréquentiel et l'autre temporel. Dans tous les cas, c'est une interprétation de la fluctuation des contractions du cœur dans leur durée ou dans leur régularité.

Figure 9 : Variabilité de la fréquence cardiaque : enregistrements électrocardiographiques (ECG) représentatifs d'un chien conscient, illustrant les variations des battements cardiaques



Source : Billman, 2011 <sup>95</sup>

Les analyses temporelles vont nous donner une information quantitative sur les variations de la durée des intervalles R-R (des complexes QRS).

L'indice RMSSD (« *root mean square of successive differences* », c'est-à-dire la moyenne quadratique des intervalles R-R successifs) en fait partie : c'est une appréciation de la régularité des battements, reflet du système nerveux parasympathique <sup>96</sup>. Cette mesure est recommandée par la Task force pour l'étude HRV <sup>97</sup>.

Dans l'analyse fréquentielle ou « spectrale », ce sont des données qualitatives de l'oscillation cardiaque qui sont issues de transformation mathématique type transformé de Fourier : les hautes fréquences (HF, *high frequency*) de 0,15 à 0,4 Hz, qui marquent l'activité parasympathique (vagale) qui peut être modulée par la respiration. Les basses fréquences (LF, *low frequency*) de 0,04 à 0,15 Hz, sont plutôt un reflet orthosympathique, cependant certains chercheurs considèrent cette mesure difficile d'interprétation, car elle serait parasitée par des données parasympathiques, considérant même son utilisation douteuse <sup>98</sup> et donc l'utilisation du rapport LF/HF comme mesure sympatho-vagale également inadéquate.

La HRV est influencée, entre autres, par la douleur <sup>99,100</sup>, le stress <sup>100</sup>, la relaxation <sup>101</sup> et l'état hypnotique <sup>102</sup>. Le statut autonome pendant l'hypnose est associé à une diminution de l'activité sympathique cardiaque (basse fréquence), comparativement aux valeurs pré et post-hypnotiques <sup>103</sup>, ces dernières étant plus élevées <sup>104</sup>. De plus, l'activité des hautes fréquences de la HRV corrèle fortement avec la profondeur de l'état hypnotique auto rapportée <sup>105</sup>. Une corrélation positive entre la susceptibilité hypnotique et la réactivité cardiaque durant l'hypnose a aussi été rapportée ; les sujets hautement hypnotisables démontrant une tendance vers une plus grande augmentation de l'activité vagale efférente que les sujets moins hypnotisables <sup>106</sup>.

Par ailleurs, la réactivité cardiaque constitue une autre réponse du SNA participant à la modulation de la douleur et des réactions nociceptives <sup>107</sup>

### 3.3.2 La réponse galvanique (GSR)

L'activité du système nerveux autonome sympathique (SNS) peut aussi être mesurée à partir de la surface cutanée. La variation des propriétés électriques de la peau liée à l'activité des glandes sudoripares distribuées sur la peau est appelée conductance cutanée. Les glandes sudoripares sont exclusivement innervées par le système nerveux sympathique.

La réponse galvanique (GSR « *galvanic skin response* ») ou activité électrodermale (EDA « *electrodermal activity* ») qui en résulte est donc un signal physiologique qui peut de manière non invasive mesurer de façon directe l'activité du SNS <sup>97,108,109</sup> à partir de la surface

de la peau. Une corrélation entre la diminution du niveau de conductance cutanée et l'induction hypnotique a été trouvée sans qu'il soit toutefois établi qu'il existe un lien avec le niveau d'hypnotisabilité <sup>102</sup>.

### 3.3.3 De l'hétérogénéité des publications

Les diverses publications de la littérature ne sont pas unanimes quant aux effets de l'hypnose sur le SNA : l'étude récente de Kekecs et collaborateurs (2016) <sup>102</sup> et d'autres, plus anciennes, soulignent la controverse des données de la littérature, une partie de la littérature scientifique conclut à une amélioration de l'activité du système nerveux parasympathique (SNP) <sup>105,106,110,111</sup>, c'est-à-dire un effet relaxant <sup>101</sup> alors que d'autres ne trouvent pas cette augmentation <sup>102,103</sup>. Concernant l'activité du système nerveux sympathique (SNS), certaines études montrent une diminution <sup>103,106,110</sup> et d'autres n'ont pas constaté de diminution <sup>105</sup>. Ces différences pourraient provenir des différentes méthodologies employées pour l'hypnose <sup>102</sup> : l'induction hypnotique étant basée sur la relaxation, elle devrait augmenter l'activité du SNP <sup>101</sup>. Par conséquent, certains des résultats de l'amélioration parasympathique pourraient être attribués à des effets de relaxation. C'est pour cela qu'il est intéressant d'étudier l'hypnose, quelle que soit la condition, comparativement à un état de repos.

Par ailleurs, les mesures SNA utilisées dans ces études sont nombreuses et parfois mal interprétées : la réponse galvanique (GSR) et les hautes fréquences de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) mesurent l'activité SNS et SNP (c'est-à-dire de tonus vagal cardiaque) respectivement <sup>93,106, 92,107</sup>. Cependant les basses fréquences (LF) semblent parasitées <sup>112</sup>, ce qui compromet l'interprétation de LF<sup>98</sup>. Considérant ces points avec intérêt, il serait important d'étudier uniquement les mesures les plus directes du SNS et du SNP (comme la GSR et les HF de la HRV).

## 4 Question de recherche

L'hypnose a fait l'objet de plusieurs méta-analyses concluant à son efficacité analgésique thérapeutique<sup>40,43, 44</sup>. Plusieurs études soulignent l'intérêt et l'efficacité des méthodes d'autogestion dans les traitements de la douleur<sup>60</sup>. L'hypnose enregistrée représente une voie thérapeutique qui s'inscrit dans cette gestion autonome. Elle a l'avantage d'être peu coûteuse, standardisée, simple à mettre en place et pratiquement dénuée d'effets indésirables. À notre connaissance la littérature n'offre pas d'évaluation consistante de l'efficacité de l'hypnose enregistrée pour réduire la douleur comparativement à une intervention individualisée et vivante réalisée par un professionnel de l'hypnose.

L'analgésie hypnotique est certes bien démontrée, mais les mécanismes endogènes sous-tendant son action et les substrats associés ne sont pas encore complètement connus<sup>113</sup>. Le rôle du système opioïdergique semble bien établi par les études précédentes, mais certaines données de la littérature suggèrent que d'autres mécanismes, par exemple le système endocannabinoïde, pourraient être impliqués dans l'analgésie induite par l'hypnose<sup>60, 61</sup>.

Pour finir, compte tenu de son implication dans le phénomène de la douleur, la réactivité du SNA pourrait être étudiée afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'analgésie hypnotique.

### 4.1 Objectifs et hypothèses de l'étude

#### 4.1.1 Principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si une session d'hypnose à visée analgésique par enregistrement audio standardisé exerce des effets comparables ou différents sur la perception de la douleur par rapport à une session individualisée d'hypnose à visée analgésique dispensée par une hypnothérapeute.

Notre hypothèse était que l'effet de l'hypnose analgésique enregistrée ou non aurait une efficacité analgésique significative. Cependant, les données de la littérature nous suggéraient que l'intervention enregistrée aurait tendance à être moins efficace par rapport à une séance d'hypnose réalisée en direct<sup>64</sup>. Nous ne nous attendions pas à observer de différence significative entre l'efficacité analgésique des deux types d'intervention hypnotique.



### 4.1.2 Secondaires

Lors de cette étude, nous voulions explorer le rôle des biomarqueurs sanguins (opioïdes et ECBs) dans les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans l'analgésie hypnotique comparativement à un état de repos. Nous désirions également évaluer si les changements de concentration de ces neurotransmetteurs pourraient être corrélés ou non avec la modulation de la perception de la douleur, et ce pour chaque condition d'hypnose analgésique (enregistrée ou en présence d'une hypnothérapeute).

Notre hypothèse était que les niveaux de ces neurotransmetteurs corréleraient avec l'analgésie provoquée par l'hypnose. Étant donné que ces corrélations n'ont jamais été établies chez les humains, la nature des objectifs secondaires de notre étude était exploratoire.

Finalement, nous voulions déterminer si la réactivité du système nerveux autonome (par rapport à un état de repos) lors d'une intervention hypnotique réelle était comparable à une séance d'hypnose enregistrée. Nous voulions aussi étudier l'existence d'un lien entre cette réactivité et la modulation de la perception de la douleur par l'hypnose, et ce, quelle que soit la modalité d'hypnose analgésique proposée (enregistrée ou en présence d'une hypnothérapeute).

En tenant compte de la littérature, notre hypothèse était que l'activité parasympathique serait significativement augmentée par l'hypnose et que cette augmentation serait corrélée avec la diminution de douleur.

## 5 Méthodologie

Pour caractériser notre étude avec précision et efficacité, nous avons structuré la présentation de notre méthodologie selon l'organisation des critères PICOTS (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes [résultats], Temporalité, Schéma d'étude)

### 5.1 Population

Dans cette étude, la population cible que nous avons recrutée était constituée d'hommes et de femmes âgés de 18 à 45 ans. Nous avons fait en sorte d'inclure autant d'hommes que de femmes dans notre étude.

#### 5.1.1 Taille de l'échantillon et échantillonnage

Nous avons utilisé le logiciel G-Power (v.3.1) pour déterminer la taille d'échantillon (logiciel dédié à ce type de calcul).

La taille de l'effet a été fixée à  $d = 0,5$  concernant la différence (delta) relative au changement de l'intensité de la douleur lors d'une stimulation thermique douloureuse standardisée effectuée avant et pendant l'intervention hypnotique avec hypnothérapeute ou une séance d'hypnose enregistrée.

La taille d'échantillon nécessaire à l'analyse intergroupe indépendante (en considérant une puissance statistique de 80 % et de valeur limite  $\alpha = 5\%$ ) était de 31 participants par groupe expérimental (c'est-à-dire 31 participants dans le groupe « hypnose en direct » et 31 participants dans le groupe « hypnose enregistrée »).

Le total étant donc de 62 participants (avec idéalement l'équilibre 1:1 hommes/femmes).

## 5.1.2 Critères d'admissibilité

### 5.1.2.1 Critères d'inclusion

Pour pouvoir être admissibles à notre étude, toutes les personnes recrutées devaient être âgées de 18 à 45 ans et être en bonne santé.

### 5.1.2.2 Critères de non-inclusion

Les participant(e)s n'ont pas été inclus s'ils souffraient d'une maladie sévère, de douleur chronique, de problèmes de peau, de maladies psychologiques sévères (par exemple dépression majeure), ou de problèmes neurologiques.

Les participant(e)s ne devaient pas avoir vécu d'expérience antérieure d'hypnose à moins que celle-ci soit une expérience très limitée d'hypnose dans un but non thérapeutique.

### 5.1.2.3 Critères d'exclusion

Nous avons demandé aux participant(e)s de ne pas consommer d'alcool, de tabac, de théine, de chocolat, de boissons énergisantes et de caféine au moins 6 heures avant la session expérimentale<sup>114</sup>.

Les participant(e)s devaient aussi éviter d'ingérer toute sorte d'antidouleurs et/ou anti-inflammatoires et/ou drogues récréatives durant les 24 h précédant leur participation<sup>115</sup>.

## 5.1.3 Recrutement et consentement libre et éclairé

Nous avons recruté notre échantillon par une méthode non probabiliste de convenance. Plus précisément, des volontaires sains ont été recrutés via une communication grand public : affichage publicitaire public, courriels et bouche-à-oreille (connaissances). Notre méthode de recrutement était donc basée sur un affichage publicitaire officiel réalisé en interne (ANNEXE A). Cette affiche était placée sur les espaces prévus à cet effet (tableaux d'affichage officiel). Nous avons donc profité de cette visibilité au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), au centre de recherche sur le vieillissement (CdRV) de Sherbrooke, à l'Université de Sherbrooke et à l'Université Bishop's.

Pour accroître davantage notre impact, nous nous sommes servi des technologies modernes de la communication : nous avons publié l'affiche sur Facebook et des courriels ont été envoyés aux personnes pouvant recruter des volontaires supplémentaires.

Les personnes potentiellement admissibles qui souhaitaient faire partie de notre cohorte nous ont contactés soit par téléphone, soit par courriel d'admissibilité. Une fois le contact établi, nous avons questionné les individus afin de nous assurer qu'ils respectaient tous les critères d'admissibilité (inclusion et non-inclusion). Nous leur avons expliqué le déroulement de l'étude et s'ils étaient toujours intéressés, un rendez-vous était pris.

La participation volontaire, les normes des trois conseils canadiens sur l'éthique de la recherche chez l'humain et la Déclaration d'Helsinki ont été respectées. À tout moment, les personnes incluses pouvaient décider de mettre fin à leur participation sans avoir à motiver cette décision.

## **5.2 Intervention**

L'intervention étudiée est une courte séance d'hypnose analgésique enregistrée (variable indépendante [VI]) au cours de laquelle des tests de douleur thermique ont été réalisés (variable dépendante [VD]).

## **5.3 Comparaison**

Nous avons comparé l'intervention (session d'hypnose enregistrée) à une courte séance d'hypnose analgésique dispensée par une hypnothérapeute (VI) au cours de laquelle des tests de douleur thermique ont été réalisés (VD).

## **5.4 Critères de jugement des résultats : variables et instruments de mesure**

### **5.4.1 Variables indépendantes : Hypnose**

#### *5.4.1.1 Matériel*

Pour avoir une qualité sonore optimale, nous avons sollicité des experts de la production sonore de l'Université de Sherbrooke. L'enregistrement des fichiers audio du groupe « hypnose enregistrée » a donc été réalisé par notre hypnothérapeute dans un studio d'enregistrement professionnel insonorisé. Au final, il y avait une piste audio de haute qualité (format .wav) adaptée à chaque genre (l'une au masculin et l'autre au féminin). Ainsi, nous croyons que

l'écoute de la séance d'hypnose était la plus naturelle et la plus fluide possible. Les deux pistes audio résultantes ont été redécoupées (par nos soins et de façon identique avec le logiciel *Audacity*® pour obtenir trois séquences) afin de laisser le temps nécessaire à la réalisation des différentes interventions (prélèvements sanguins et test de douleur). Nous avons utilisé le logiciel *QuickTime*® pour la lecture des fichiers. Nous avons porté une attention particulière au choix des écouteurs boutons que nous avons sélectionnés chez un fabricant de composants audio-vidéo (*Earset 3i*® ; Bang & Olufsen, Struer, Denmark) : nous voulions une reproduction optimale du spectre audio, une ergonomie adéquate pour ne pas gêner l'écoute et aucune isolation sonore. Les mousses de confort étaient changées pour chaque participant(e) dans le but de garantir l'hygiène inter-individu.

#### 5.4.1.2 Méthode

Quel que soit le groupe, la session d'hypnose durait environ 30 – 35 min et était composée de différentes phases :

- 1) l'induction, 15 min ;
- 2) l'approfondissement, 5 min ;
- 3) le temps thérapeutique, 2 min ;
- 4) le temps de réveil, 1 min 30 s.

Une prise de sang puis un test de douleur (environ 5 – 10 min) étaient réalisés immédiatement après le temps thérapeutique. Pendant toutes les étapes, le/la participant(e) était pleinement conscient de tout ce qui se passait. Nous avons conçu un script spécifique pour toutes ces étapes et le/la participant(e) était toujours prévenue des interventions en cours et à venir (ANNEXE B).

Chaque session d'hypnose contenait des suggestions analgésiques. L'objectif recherché était de diminuer la perception de la douleur des participant(e)s. Les composantes sensorielles et affectives de la douleur étaient ciblées par une suggestion portant sur une analgésie directe <sup>116</sup>. Le script était identique, quel que soit le groupe (en présence de l'hypnothérapeute ou en séance enregistrée ; ANNEXE B). Pour plus de précision, nous allons détailler en quoi consistent les différentes phases du script.

- Induction

Premièrement, l'induction focalise l'attention de l'individu dans le but de diminuer ses afférentes extérieures afin de pouvoir le « déconnecter » progressivement du monde qui l'entoure <sup>117</sup>. C'est donc toute la stratégie initiale d'accompagnement de l'individu visant à atteindre un état de conscience modifié <sup>117</sup>.

- Approfondissement

La phase d'approfondissement vise à atteindre l'état de relaxation le plus complet possible : les visualisations d'endroits paisibles, l'exploration et le ressenti de sensations agréables (comme les bruits, les odeurs, la brise, la température, le toucher, etc.) sont autant de techniques permettant d'atteindre cet objectif <sup>117</sup>. C'est donc un ensemble de techniques ayant pour but de rendre l'état d'hypnose plus profond <sup>118</sup>. L'individu hypnotisé se retrouve à vivre une expérience singulière et imaginaire. À la fin du temps d'approfondissement, on demandait aux participant(e)s de nous renseigner sur la profondeur de leur état hypnotique à l'aide d'une échelle verbale allant de 0 à 10 (0 étant « éveillé et alerte » ; 5 « fortement et profondément hypnotisé » ; et 10 « très profondément hypnotisé » à tel point que l'on pourrait faire quasiment tout ce qui est suggéré). L'échelle était préalablement expliquée et détaillée avant le début des séances d'hypnose (ANNEXE B).

- Temps thérapeutique

Le temps thérapeutique ou « suggestion d'analgésie » est l'étape de l'intervention hypnotique portant spécifiquement sur l'objectif thérapeutique de la session (en utilisant des métaphores, des suggestions, l'imagination, etc.) <sup>118</sup>. Cette phase vise à influencer directement la perception de la douleur de l'individu. L'état hypnotique conditionne de façon permissive à l'analgésie et permet au sujet de ressentir les sensations suggérées par le script : le/la participant(e) « vit » l'expérience qu'il crée en se laissant guider par les suggestions <sup>116</sup>.

- Réveil

Après le test de douleur, la phase de réveil permet à l'individu de se « reconnecter » avec le monde qui l'entoure. Le réveil contient toute la stratégie ramenant le/la participant(e) dans un état d'éveil normal <sup>117</sup>. L'imaginaire doit s'arrêter sans délai et la concentration est focalisée sur l'instant présent, « ici et maintenant » <sup>117</sup>. Finalement, le décompte final est facultatif, mais permet au sujet de comprendre que la session d'hypnose est finie.

### 5.4.2 Variables contrôles

L'intérêt de prendre des informations psychométriques était de décrire au mieux notre échantillon. Grâce à ces données, nous pouvons également faire des analyses de covariances. L'analyse de nos résultats sera détaillée dans la section 6, « Résultats »

#### 5.4.2.1 Informations sociodémographiques (ANNEXE C) et histoire médicale ANNEXE D)

Ce questionnaire nous renseigne globalement sur les caractéristiques socio-démographiques et l'histoire médicale des participant(e)s. Les questions sont fermées, simples, à court développement ou à choix multiple. Les thèmes abordés sont l'âge, la scolarité, l'histoire médicale, et d'autres informations concernant les individus. Ce questionnaire est utilisé afin de caractériser notre échantillon.

#### 5.4.2.2 Cycle menstruel (ANNEXE E)

Nous avons proposé un formulaire aux femmes pour savoir où elles se situaient approximativement dans leur cycle menstruel. Nous demandions notamment aux participantes d'indiquer la date de début des dernières menstruations (car la période menstruelle influe notamment sur les concentrations d'endocannabinoïdes <sup>119</sup>). Par exemple, durant la période d'ovulation, des chercheurs ont observé des niveaux d'anandamide plus élevés, à l'instar des niveaux les plus bas durant la phase lutéale <sup>119</sup>. Ce formulaire rapide pourrait aussi déterminer si les variations du cycle menstruel ont un impact sur l'efficacité de l'hypnose analgésique chez les femmes.

#### 5.4.2.3 Anxiété, humeur dépressive et catastrophisme de la douleur

Dans le but d'évaluer les niveaux d'anxiété, l'état émotif au moment de la session et la tendance à dramatiser la perception de douleur, différents questionnaires ont été remplis :

- Anxiété situationnelle et trait d'anxiété (ANNEXE F et ANNEXE G)

L'anxiété peut influencer la perception de la douleur, c'est pourquoi nous avons soumis les participant(e)s à l'inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété forme Y, (IASTA-Y) <sup>120</sup>. Cet inventaire permet d'établir un score pour le niveau d'anxiété selon deux parties (Y1 et Y2) <sup>121</sup>. La première partie (Y1) évalue l'anxiété situationnelle (20 items sur l'état émotionnel actuel). La deuxième partie (Y2) évalue l'anxiété générale (20 items sur l'anxiété

et l'état émotionnel général). Les qualités psychométriques de cette version en langue française sont autant éprouvées que celles de la version originale en anglais <sup>122</sup>.

- Humeur dépressive (ANNEXE H)

La perception de la douleur peut être aussi altérée par l'humeur dépressive <sup>123</sup>. Pour évaluer la sévérité des éventuels symptômes dépressifs, les participant(e)s ont dû remplir l'inventaire de dépression de Beck (version française du « *Beck Depression inventory* ») <sup>124</sup>. Les qualités psychométriques de cette version française sont éprouvées <sup>125-127</sup>. Dans ce questionnaire, 21 items évaluent les symptômes associés au sentiment dépressif. La question numéro 9 concerne les tendances suicidaires. Nous avons pris soin de vérifier systématiquement cette question avant de débiter toute procédure expérimentale. En effet, un(e) participant(e) potentiellement suicidaire doit être dirigé (e) et conseillé (e) en suivant un protocole préétabli (le Centre de prévention du suicide de Sherbrooke [JEVI] nous avait fourni un dépliant informatif à remettre aux personnes concernées). L'expérimentateur était responsable de rediriger ces participant(e)s vers des psychologues, intervenants, médecins et autres professionnels de la santé. En cas d'extrême besoin, nous avons prévu que la personne responsable accompagne le/la participant(e) aux urgences dans le but d'assurer sa sécurité.

- Catastrophisme de la douleur (ANNEXE I)

L'échelle des pensées catastrophiques liées à la douleur (PCS-CF, « Pain Catastrophizing Scale, French-Canadian version ») est constituée de 13 questions à choix simple (échelle de 0 à 4). La dramatisation (ou pensée catastrophique) est évaluée par la tendance à avoir une perception négative de la douleur et à envisager des répercussions catastrophiques. Le résultat à ce formulaire est corrélé avec l'intensité de la douleur perçue <sup>128</sup>. En plus, les attentes influencent la perception de la douleur <sup>129</sup>. La version française de ce questionnaire est valide <sup>130</sup>.



### 5.4.3 Variables dépendantes

#### 5.4.3.1 Douleur expérimentale

##### 5.4.3.1.1 Matériel

Figure 10 : illustration du matériel utilisé pour la douleur expérimentale : thermode (a) ; CoVAS (b) ; système complet (c)



Source : <https://medoc-web.com/products/thermodes-3/>

Pour nos tests de douleur thermique expérimentale, nous avons une petite sonde appelée Thermode (3 cm<sup>2</sup> ; TSA II ; Medoc, *Advances Medical Systems*®) (Figure 10 ; a).

La thermode s'attache contre la peau du patient. Le système complet (Figure 10 ; b) est capable de chauffer ou de refroidir rapidement la température de la thermode (grâce à un élément Peltier et une thermistance à eau)<sup>131</sup>. La thermode peut produire une chaleur allant de 32 °C à 51 °C.

Pour enregistrer une évaluation optimale et fidèle de la douleur induite par cette stimulation, nous avons choisi une échelle visuelle analogique (ÉVA) informatisée CoVAS (« *Computerized Visual Analog Scale* », Figure 10 ; c). Aussi, nous avons pu suivre la perception de la douleur pendant toute la durée du test en temps réel. Chaque extrémité de l'échelle CoVAS traduit des réponses contraires à la douleur. À gauche en butée : aucune douleur, c'est à dire 0 % et à droite en butée : douleur maximale tolérable, c'est-à-dire 100 %.

##### 5.4.3.1.2 Méthode

Tout d'abord, la température de la thermode augmentait graduellement (température initiale 32 °C, augmentation de 0,3 °C/seconde jusqu'à un maximum de 51 °C). Lors de cette procédure, le/la participant(e) devait évaluer verbalement son seuil de douleur : la consigne était de prononcer le mot « douleur » à l'instant où la chaleur provoquait la 1<sup>re</sup> sensation de douleur. À partir de « douleur », les individus devaient évaluer l'intensité ressentie de la douleur en déplaçant le curseur sur l'ÉVA du CoVAS entre les deux extrémités de l'échelle. Le seuil d'intolérance a aussi été évalué verbalement par le/la participant(e) : la consigne était de dire

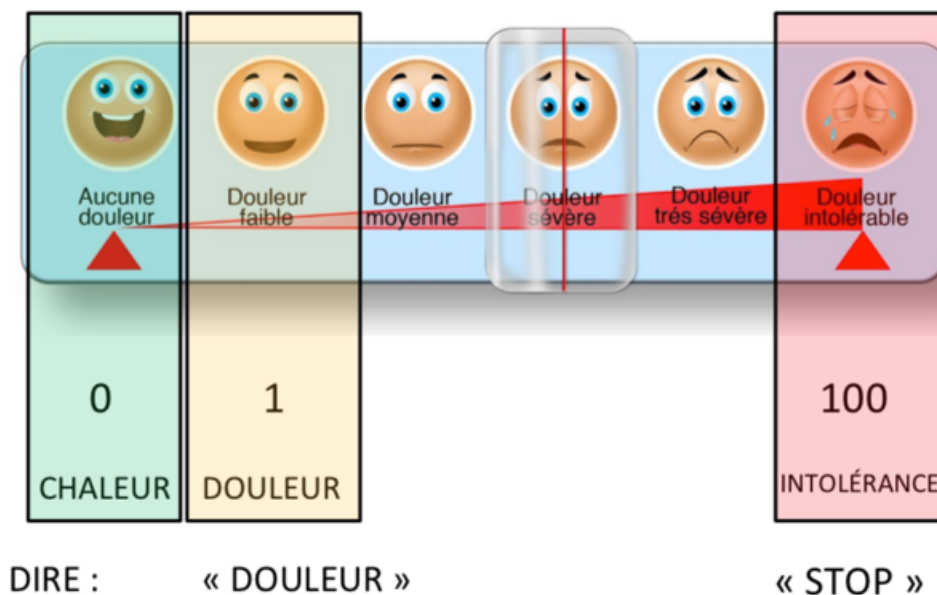
« stop » quand la chaleur devenait insupportable, mettant fin au test dans l'instant. Les consignes utilisées suivaient un script standardisé (ANNEXE J). La procédure était identique pour tous les participant(e)s :

- 1) Familiarisation,
- 2) calibration,
- 3) Test de 2 min.

- Familiarisation

Pour mettre l'individu à l'aise, nous avons fait une courte familiarisation avec les instruments : la thermode était posée sur la peau de l'avant-bras sans aucune chaleur d'abord puis avec. L'observateur expliquait l'échelle avec les termes clés (Figure 11) ainsi que les concepts de « douleur » et de « seuil d'intolérance ». C'était un premier essai, avec seulement les mots. Quand les mots « douleur » et « stop » étaient prononcés, les températures correspondantes étaient notées sur la feuille de collecte des données expérimentales (ANNEXE K).

Figure 11 : Illustration des consignes à respecter lors du test de douleur



Source : procédure normalisée du laboratoire CRCHUS douleur pour l'acquisition des données de douleur avec la thermode

Ensuite on expliquait le fonctionnement du COVAS (Figure 10 et Figure 11).

- Calibration :

On utilisait le même programme que précédemment (32 °C à 51 °C) pendant 2 minutes. Le test s'arrêtait lorsque le patient avait atteint son seuil d'intolérance (« stop ») ou si la température de 51 °C était atteinte. On prenait note sur la feuille de collecte des données expérimentales (ANNEXE K), des températures au début de la douleur, à 50 % de la douleur (VAS50) et à l'arrêt du test (VAS100). Il fallait être vigilant pour noter ces 3 températures, écouter le/la participant(e) et rester aux aguets pour arrêter le test quand l'individu prononçait « stop ».

Cette procédure était répétée 2 à 3 fois : si les valeurs de VAS50 étaient similaires ( $\pm 0,5$  °C), elles étaient validées, car bien répétables. Sinon, on utilisait la valeur médiane de 3 essais. Dans tous les cas, il fallait que le VAS50 soit bien distinct du VAS100 (au moins 1 voir 1,5 °C de différence), afin de ne pas se rendre au seuil de tolérance de la personne. Il arrivait qu'il soit nécessaire de comparer le VAS50 (médiane) à la valeur moyenne entre le VAS1 et le VAS100 pour nous guider dans la prise de décision en ciblant une valeur à mi-chemin entre les deux. Il arrivait aussi que les deux premières calibrations donnent des températures de VAS50 écartées l'une de l'autre de plus de 0,3 °C : un 3<sup>e</sup> essai était alors nécessaire. La température retenue de VAS50 était la moyenne des deux VAS50 les plus semblables.

La thermode était positionnée dans un espace délimité de l'avant-bras gauche (loin du poignet, du pli du coude et de la région pileuse ; Figure 12) et était déplacée à chaque nouvel essai. Il fallait donc utiliser stratégiquement la zone cible de l'avant-bras.

*Figure 12 : Positionnement de la thermode (rectangle vert)*



*Source : procédure normalisée du laboratoire CRCHUS douleur pour l'acquisition des données de douleur avec la thermode*

La température maximale du VAS50 était de 49 °C. En effet, au-delà de 49 °C les risques de brûlure sont accrus, c'est pourquoi nous n'avons pas pris le risque de tester à plus de 49 °C.

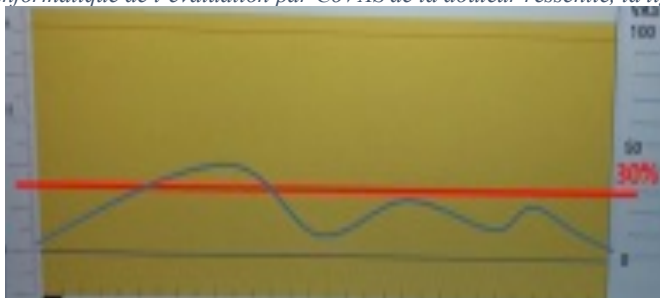
Un(e) participant(e) dont la température du VAS50 se situait au-delà de 49 °C était essayé à 49 °C. Si l'évaluation de la douleur au test n'atteignait pas 30-50 %, la séance était d'emblée interrompue et le/la participant(e) exclu(e), car les données n'auraient pas pu être utilisables.

- Test de douleur (2 min) :

Ce programme était utilisé avant et pendant l'hypnose et il était différent des deux précédents (Figure 13). La température de destination était celle du VAS50 et non 51 °C comme précédemment. Ainsi, la thermode allait donc de 32 °C à [VAS50] °C. Le test prenait fin lorsque le seuil d'intolérance était atteint (« stop ») ou après 2 minutes.

L'évaluation de la douleur devait, en moyenne, se situer autour ou au-dessus du VAS50. Si l'on restait sous le VAS30 (c'est-à-dire < 3/10 à l'ÉVA), cela indiquait que la température correspondante au VAS50 n'était pas assez élevée : le test était arrêté et la température de destination était augmentée de 0,5 °C à 1 °C si l'on était sous le VAS10 (c'est-à-dire < 1/10 à l'ÉVA). *A contrario*, si le/la participant(e) avait atteint son VAS100 (c'est-à-dire le seuil d'intolérance ; 10/10 à l'ÉVA), le test était interrompu et la température de destination était ajustée à la baisse de 0,5 °C. À chaque fois, la thermode était changée de place avant de refaire un test afin d'éviter une sensibilisation de la région stimulée.

Figure 13 : Visualisation informatique de l'évaluation par CoVAS de la douleur ressentie, la ligne rouge indique le VAS30



Source : procédure normalisée du laboratoire pour l'acquisition des données de douleur avec la thermode

L'usage de ce mode d'évaluation de la douleur est répandu : son efficacité, sa simplicité et ses qualités psychométriques sont éprouvées dans la littérature<sup>132, 133</sup>. Un changement de 9 mm (soit 0,9/10 à l'ÉVA) est généralement considéré comme significatif<sup>134</sup> (intervalle de confiance à 95 %, 6-13).

Nous avons analysé l'évaluation de la douleur lors de deux périodes :

- 1) Période 1 : au repos
- 2) Période 2 : pendant l'hypnose

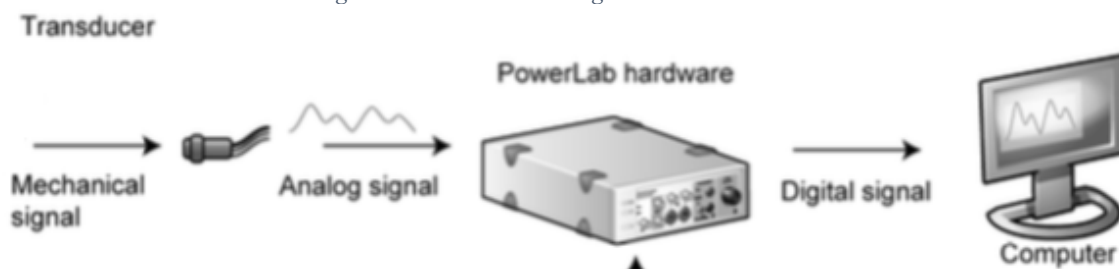
Pour cela, nous avons isolé les 2 minutes d'évaluation de la douleur qui suivent les deux premières valeurs atteintes de la température cible de destination par la thermode.

### 5.4.3.2 Mesures du système nerveux autonome

#### 5.4.3.2.1 Matériel

Pour étudier l'implication du SNA dans les mécanismes endogènes de la douleur, nous avons utilisé un *Powerlab®* (AD Instruments, Colorado Springs, CO ; Figure 14).

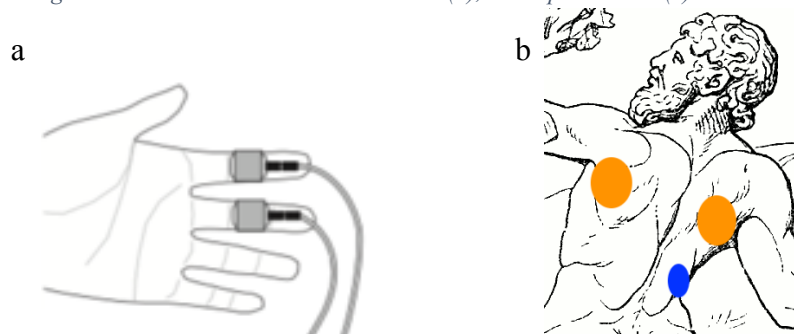
Figure 14 : Fonctionnement général du Powerlab®



Source : Powerlab owner's guide

Le module électrocardiogramme (ECG) nous a permis de mesurer les battements par minute de la fréquence cardiaque ou AHR : « *average heart rate* » et la variabilité de la fréquence cardiaque ou HRV : « *heart rate variability* ». Les mesures ECG étaient acquises via trois électrodes ECG que nous avons collées dans le dos de nos participant(e)s (axillaire droite et gauche, et neutre). La peau recevant les électrodes était préparée (légère exfoliation locale et nettoyage à l'alcool) pour optimiser l'enregistrement du signal électrique (Figure 15 ; a).

Figure 15 : Placement des électrodes HRV (a), des capteurs GSR (b)



Source 1 : image du laboratoire (a), Powerlab owner's guide (b)

Enfin, la réponse électrodermale ou GSR : « *galvanic skin response* » était enregistrée également par cet instrument via des capteurs placés à la deuxième phalange de l'index et du majeur de la main gauche sans préparation cutanée particulière (Figure 15 ; b).

#### 5.4.3.2.2 Méthode

Ces paramètres autonomiques ont été enregistrés en continu et ont été analysés sur des périodes ciblées par des marqueurs insérés en temps réel sur la bande d'enregistrement :

Période 1) au repos avant la stimulation thermique,

Période 2) au repos après la stimulation thermique,

Période 3) pendant l'hypnose : induction,

Période 4) pendant l'hypnose : approfondissement,

Période 5) au repos après l'hypnose.

Nous avons analysé avec le logiciel *Labchart*® (v.7) les 2 dernières minutes de chaque période cible. Cela est suffisant pour évaluer les composantes de la HRV : il faut au minimum 1 min pour les hautes fréquences et 2 min pour les basses fréquences <sup>96</sup>.

#### 5.4.3.3 Collecte des ECBs

##### 5.4.3.3.1 Matériel

Une infirmière de recherche du CRCHUS a effectué nos prélèvements sanguins à l'aide d'un cathéter veineux. Le cathéter permet d'extraire plusieurs échantillons sanguins à différents moments, en ayant piqué le/la participant(e) une seule fois.

Afin de ne pas altérer les niveaux d'ECBs dans les prélèvements *ex vivo*, nous avons pris le soin de sélectionner des tubes de prélèvements sans héparine ou acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA)<sup>135</sup>. Les échantillons de sang ont été conservés dans des tubes en verre triés, classés et rangés dans un congélateur selon une procédure stricte d'identification (ANNEXE L). La température du congélateur était de -80 °C pour ralentir la dégradation des molécules. La stabilité des niveaux d'ECBs dans le sang est admise pour une durée d'au moins six mois grâce à cette méthode de conservation <sup>136</sup>.

#### 5.4.3.3.2 Méthode

Tout de suite après l'extraction, pour des raisons de faisabilité, chaque échantillon sanguin a été mis sur glace pour une heure puis centrifugé selon un protocole strict (ANNEXE L). En effet, les niveaux d'ECBs varient même *ex vivo* <sup>137 138</sup>.

La gestion des échantillons et le processus d'analyse spécifique aux ECBs ne faisaient pas partie des expertises de notre laboratoire du CRCHUS. Pour pallier à ce manque d'expertise, nous nous sommes appuyés sur la méthode de professionnels ayant analysé de façon dynamique des niveaux d'ECBs circulants <sup>80</sup>. La méthode décrite ci-dessous pour le traitement des échantillons est celle fournie par le laboratoire d'analyses.

C'est grâce à la chromatographie liquide avec ionisation (à l'aide d'un électro nébuliseur et une spectrométrie de masse) que les ECBs (AEA, 2-AG, OEA et PEA) ont été dosés. Aussi, pour optimiser la pertinence et la validité des analyses, les métabolites des ECBs ont également été dosés <sup>139</sup> (p. ex. le métabolite de l'anandamide est l'acide arachidonique).

Les ligands des récepteurs aux endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs. Ces derniers sont regroupés selon deux classes : les N-acyléthanolamine (NAEs) (tels que l'anandamide) ou les monoacylglycerol (tels que le 2-arachidonoyl glycerol). Leur action est très rapide et leur synthèse peut être effectuée sur demande. Le signalement de ces ligands joue un rôle dans le processus normal de nociception et dans la gestion de la douleur aiguë <sup>140</sup>.

L'analyse des niveaux d'ECBs est peu courante, nous avons confié cette étape à un laboratoire externe spécialisé.

#### 5.4.3.4 Collecte d'opioïdes et autres

##### 5.4.3.4.1 Matériel

Les niveaux d'opioïdes dans les échantillons sont traités par des techniques similaires à celles utilisées par des études antérieures sur le sujet <sup>141-143</sup>.

##### 5.4.3.4.2 Méthode

Les échantillons sont donc traités par la procédure prévue précédemment décrite (voir 5.4.3.3 et ANNEXE L). La méthode décrite ci-dessous pour le traitement des échantillons est celle fournie par le laboratoire d'analyses.

Les neurotransmetteurs sont dérivatisés par diéthylation réductive et de l'acétaldéhyde léger est utilisé. Les analyses seront exécutées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem sur le spectromètre de masse TripleTOF 5600 (AB Sciex Pte Ltd, Concord, Ontario, Canada) équipé avec une source DuoSpray (AB Sciex).

Les échantillons seront introduits à une source d'ionisation électrospray par une sonde d'ionisation électrospray de 50 mm (Eksigent, Concord, Ontario, Canada) en utilisant un système microLC200 (Eksigent) équipé d'une colonne de 4 mm 150 mm x 50 mm Synergi-Fusion-RP C18 (Phenomenex).

La chromatographie a été exécutée avec un gradient d'eau contenant 0,2 % d'acide formique et 10mM de formate NH<sub>4</sub>, pH 3.5 (A), et acétonitrile avec 0,1 % d'acide formique (B) sur une colonne dont la température est à 30 °C. Les changements de gradient ont été effectués selon les étapes suivantes : retenir 5 % de B de 0 à 30 secondes ; 5 à 33,3 % de B de 0,5 à 2,5 minutes ; 33,3 à 100 % de B de 2,5 à 2,7 minutes ; retenir 100 % de B de 2,7 à 3,4 minutes, 100 à 5 % de B de 3,4 à 3,6 minutes ; et équilibrer à 5 % B de 3,6 à 4 minutes.

Les composés ont été quantifiés en utilisant les paramètres optimisés d'énergie de collision en mode de production d'ions. L'intégration et l'analyse des données ont été exécutées en choisissant le produit d'ion approprié dans une gamme de masse de 0,05 Da, en utilisant le programme MultiQuant, (v. 2), avec l'algorithme chercheur de signal (AB Sciex) <sup>142</sup>.

## 5.5 Temporalité

Notre étude a été réalisée à très court terme : une seule visite individuelle avec une seule séance d'hypnose d'environ 30 à 35 minutes :

- 1) induction, 15 min ;
- 2) approfondissement, 5 min ;
- 3) prélèvement sanguin et test de douleur, environ 5 à 10 minutes ;
- 3) temps thérapeutique, 2 min.
- 4) temps de réveil, 1 min 30 s



### 5.5.1 Déroulement de l'étude

Le déroulement du rendez-vous était standardisé (ANNEXE M) :

- 1) D'abord les sujets devaient signer le formulaire de consentement (ANNEXE N), puis remplir les questionnaires de socio-démographie, d'histoire médicale, de cycle menstruel, de catastrophisme de la douleur, l'inventaire d'anxiété situationnelle et trait d'anxiété, ainsi que l'inventaire de dépression (voir Annexe M). Cela prenait approximativement 30 minutes.
- 2) Après 5 minutes de repos, le cathéter veineux était inséré et un premier prélèvement sanguin était effectué.
- 3) Une familiarisation avec la stimulation thermique était réalisée et un prétest était effectué afin de déterminer les seuils de douleur et d'intolérance des participant(e)s.
- 4) Un deuxième prélèvement sanguin était réalisé et suivi de 5 minutes de repos.
- 5) Le traitement analgésique par hypnose était dispensé pendant 35 minutes environ.
- 6) Le 3<sup>e</sup> prélèvement sanguin intervenait durant le traitement après les suggestions d'analgésie.
- 7) Le test de la stimulation thermique était réalisé également pendant le traitement après les suggestions d'analgésie.
- 8) Le test se terminait par la remise d'une compensation monétaire de participation (20,00 \$ CA)

### 5.6 Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée quasi randomisée (ECQR) : les deux groupes sont composés de participants différents.

Les 2 groupes sont indépendants, car nous voulions des participants n'ayant pas vécu d'expérience d'hypnose thérapeutique. De plus, cela permet d'éviter la possibilité d'avoir un effet d'ordre des interventions dû au script qui est identique entre les groupes. Il y a donc eu un groupe assigné à l'hypnose par l'hypnothérapeute et un groupe assigné à l'hypnose enregistrée.

Un des deux groupes a été testé par l'assistant de recherche de sexe masculin et l'autre groupe par l'assistante de recherche de sexe féminin. En effet, la littérature a montré que le sexe de l'observé pouvait avoir une influence sur la perception de la douleur, mais pas celui de l'observateur <sup>144</sup>.

## 5.7 CONSIDÉRATION ÉTHIQUE

Les risques et avantages à participer à l'étude ont été clairement expliqués à nos participant(e)s. Les sujets étaient tous anonymes grâce à un code alpha numérique unique qui leur a été assigné. L'ensemble des données a été conservé sous clé dans un classeur du laboratoire et un code d'accès permettait de protéger l'accès aux données informatiques.

La participation volontaire, les normes des trois conseils canadiens sur l'éthique de la recherche chez l'humain ont été respectées. Les participant(e)s ont été informés du fait qu'ils pouvaient en tout temps se retirer de l'étude sans en subir aucun préjudice. Ils ont également été informés qu'ils pouvaient, en tout temps, arrêter les stimulations thermiques si la sensation engendrée s'avérait être intolérable.

Pour plus d'information sur l'aspect éthique de notre étude, nous vous prions de bien vouloir consulter le formulaire de consentement que nous avons fait signer à chaque participant(e) avant de commencer l'étude (ANNEXE N).

Notre formulaire de consentement était approuvé par le comité d'éthique sur l'humain du CRCHUS le 10 juillet 2018 (projet #2017-1477). Cette approbation est indispensable au lancement des essais.

Notre projet est le volet d'une étude sur le rôle des endocannabinoïdes dans l'analgésie provoquée par l'hypnose et la méditation.

## 6 Résultats

### 6.1 Traitement statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel *SPSS®* (IBM) (version 20, IBM, SPSS inc., Chicago, IL, USA) et le seuil de signification était de  $p < 0,05$ . Toutes les analyses ont d'abord été effectuées pour tout l'échantillon de participants, puis par groupes (ANNEXE O). Tous les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel *Prism®* (version 7, GraphPad software inc.).

N. B. Dans toutes les analyses, le groupe en présence de l'hypnothérapeute est appelé « hypnose en direct » et le groupe qui écoute un enregistrement est appelé « hypnose enregistrée ».

### 6.2 Caractéristiques de l'échantillon

Les groupes « hypnose enregistrée » et « hypnose en direct » à l'étude sont comparables sur toutes les variables utilisées pour décrire l'échantillon (Tableau 1). Toutefois, notez une tendance à l'anxiété générale (mesurée par le IASTA-Y2) légèrement supérieure dans le groupe d'hypnose en directe ( $32,1 \pm 6,4$ ) que dans le groupe d'hypnose enregistrée ( $29,1 \pm 7,7$ ) qui demeure sous le seuil admis de l'anxiété faible (36 à 45). Les tests non paramétriques de Mann-Whitney et Khi-deux de Pearson ont été utilisés pour caractériser nos échantillons et ainsi faire une comparaison des deux groupes de participants (Tableau 1).

| Variable              | Hypnose en direct | Hypnose enregistrée | Valeur $p^{\ddagger}$ |
|-----------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| Nombre (n)            | 33                | 27                  |                       |
| Sexe (H/F)            | 18/15             | 13/14               | 0,62                  |
| Age                   | $26 \pm 6$        | $26 \pm 4$          | 0,81                  |
| Profondeur hypnotique | $3,4 \pm 2$       | $2,5 \pm 1,6$       | 0,10                  |
| BDI                   | $2,7 \pm 3,1$     | $2,0 \pm 2,5$       | 0,43                  |
| PCS-CF                | $10,2 \pm 9,1$    | $6,1 \pm 5,1$       | 0,10                  |
| IASTA-Y1              | $27,8 \pm 6,3$    | $25,2 \pm 4,9$      | 0,11                  |
| IASTA-Y2              | $32,1 \pm 6,4$    | $29,1 \pm 7,7$      | 0,05                  |

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des participants. L'âge, la profondeur hypnotique, les scores aux questionnaires ; sont rapportés en moyenne  $\pm$  écart-type. BDI, Beck depression inventory ; PCS-CF, pain catastrophizing scale French Canadian version ; IASTA-Y, la forme Y de l'inventaire d'anxiété situationnelle (Y1) et de trait d'anxiété (Y2).  $\ddagger$ Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour détecter des différences inter-groupes ; notez que, seulement pour la variable sexe, le test Khi-deux de Pearson a été utilisé pour la comparaison inter-groupe.

- Âge :

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les groupes « hypnose en direct » et « hypnose enregistrée » pour l'âge des participants ( $p = 0,62$ ). L'âge moyen est balancé autour de 26 ans pour les deux groupes (respectivement  $26 \pm 6$  et  $26 \pm 4$ ).

- Sexe :

Avec 18 hommes pour 15 femmes dans le groupe « hypnose en direct » et 13 hommes pour 14 femmes dans le groupe « hypnose enregistrée », aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en comparant les sexes des groupes « hypnose en direct » et « hypnose enregistrée » ( $p = 0,81$ ).

- IASTA :

Nos analyses statistiques n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les groupes « hypnose en direct » et « hypnose enregistrée » pour les tests IASTA-Ys. Cela est vrai pour la forme Y1 situationnelle ( $p = 0,11$ ) et pour la forme Y2 générale ( $p = 0,05$ ).

Notez une tendance à l'anxiété générale (Y2) légèrement supérieure dans le groupe « hypnose en direct » ( $32,1 \pm 6,4$ ) qui reste cependant sous le seuil admis de l'anxiété faible (36 à 45).

- PCS-CF :

Les groupes « hypnose en direct » et « hypnose enregistrée » sont statistiquement similaires l'un par rapport à l'autre concernant les pensées catastrophiques ( $p = 0,10$ ). Les scores moyens obtenus (respectivement  $10,2 \pm 9,1$  et  $6,1 \pm 5,1$ ) sont bien en-deçà des valeurs cliniquement pertinentes (fixée au-delà de 30).

- BDI :

Les scores à l'inventaire de Beck sont statistiquement similaires pour les groupes « hypnose en direct » et « hypnose enregistrée » ( $p = 0,43$ ). Les scores moyens (respectivement  $2,7 \pm 3,1$  et  $2,0 \pm 2,5$ ) sont largement en-dessous du seuil de significativité clinique (un score allant de 10 à 18 nous indique une dépression mineure).

### 6.3 Efficacité des interventions hypnotiques sur la douleur

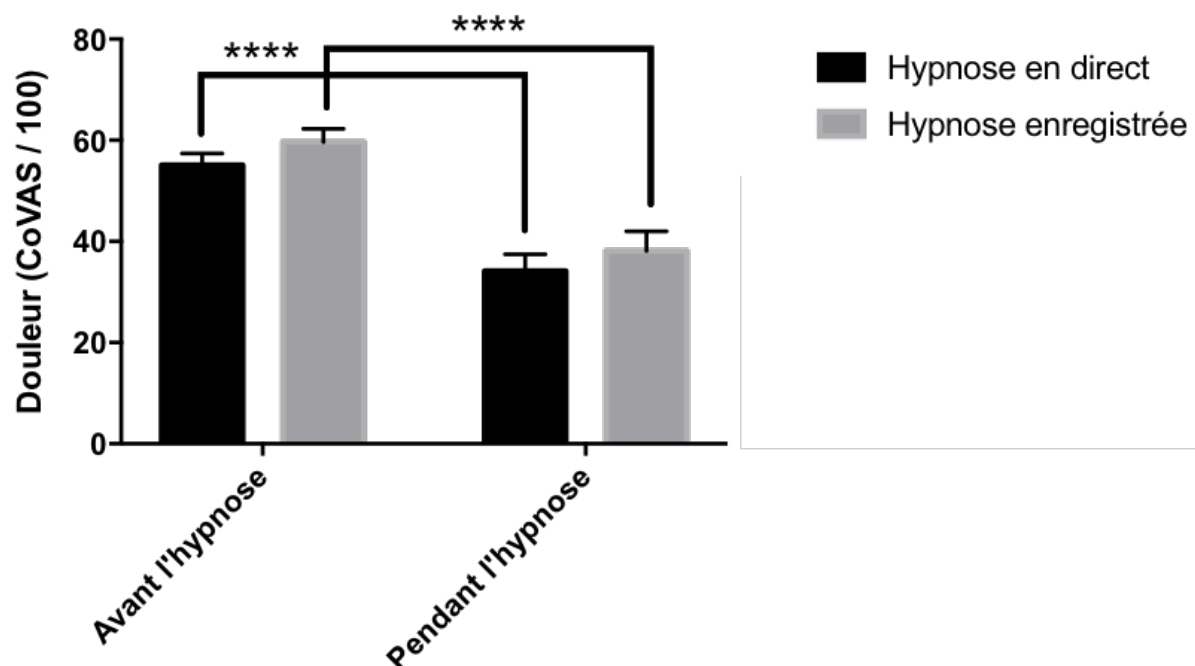
Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les scores de douleur ni avant ( $p = 0,37$ ), ni pendant l'intervention hypnotique ( $p = 0,59$  ; Tableau 2).

| Variable             |              | Hypnose en direct | Hypnose enregistrée | Valeur $p$ ‡ |
|----------------------|--------------|-------------------|---------------------|--------------|
| Douleur (CoVAS /100) | Avant        | 55,0 ± 13,6       | 59,6 ± 13,5         | 0,37         |
|                      | Pendant      | 34,1 ± 19,1       | 38,1 ± 19,8         | 0,59         |
|                      | Valeur $p$ † | 0,00*             | 0,00*               |              |

Tableau 2. Évaluation de la douleur rapportés en moyenne ± écart-type. \*Statistiquement significatif. †Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour détecter des différences intra-groupes. ‡Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour détecter des différences inter-groupes.

Nous avons trouvé une diminution statistiquement significative ( $p < 0,00$ ) des scores de douleur entre avant et pendant l'hypnose et ce, dans les deux groupes (Tableau 2 ; Figure 16).

Figure 16 : Évaluation de la douleur avant et pendant l'hypnose en fonction du type d'intervention hypnotique. \*Statistiquement significatif ( $p < 0,00$ ).

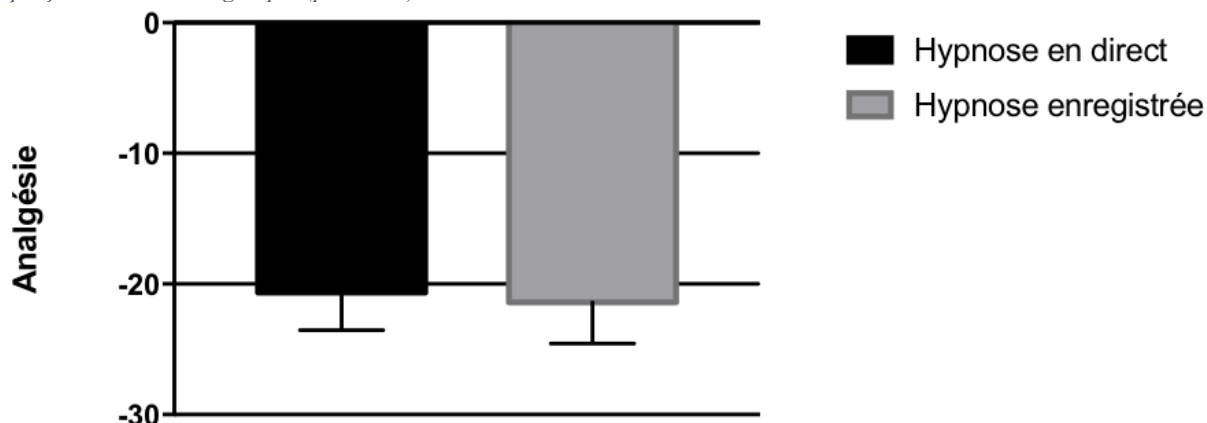


En moyenne, le groupe « hypnose en direct » a eu une diminution de la douleur de 20,9/100 au CoVAS tandis que le groupe « hypnose enregistrée » a eu une diminution moyenne de la douleur de 21,5/100 au CoVAS (Figure 17).

Cette diminution de la douleur est statistiquement significative ( $p < 0,00$ ) mais également cliniquement significative<sup>145–147</sup>.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'analgésie induite par l'intervention d'hypnose en direct et l'intervention d'hypnose enregistrée ( $p = 0,73$  ; Figure 17).

Figure 17 : Analgésie induite par l'hypnose en fonction du type d'intervention hypnotique. Il n'y a pas de différence d'analgésie perçue entre les deux groupes ( $p = 0,727$ )



## 6.4 Réaction du système nerveux autonome

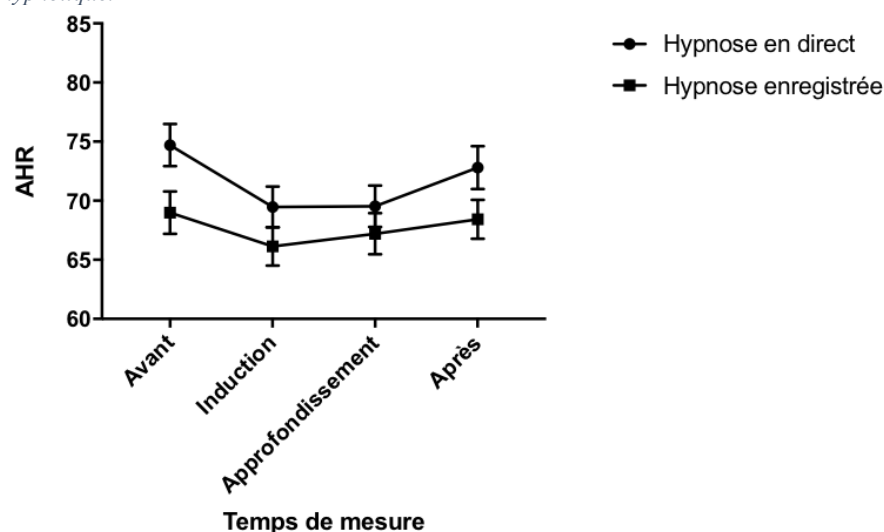
### 6.4.1 AHR

La fréquence cardiaque moyenne est statistiquement différente au départ ( $74,71 \pm 9,73$  bpm pour le groupe « hypnose en direct » et  $69,00 \pm 8,61$  pour le groupe « hypnose enregistrée », ( $p = 0,03$  ; Tableau 3 ; Figure 18).

| Variable                   |                   | Hypnose en direct | Hypnose enregistrée | Valeur $p^{\ddagger}$ |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| Système nerveux (AHR, bpm) | Avant             | $74,71 \pm 9,73$  | $69,00 \pm 8,61$    | 0,03*                 |
|                            | Induction         | $69,47 \pm 9,48$  | $66,13 \pm 8,11$    | 0,17                  |
|                            | Approfondissement | $69,79 \pm 9,59$  | $67,21 \pm 8,67$    | 0,44                  |
|                            | Après             | $72,81 \pm 9,93$  | $68,42 \pm 8,26$    | 0,08                  |
|                            | Valeur $p^{\phi}$ | 0,00*             | 0,02*               |                       |

Tableau 3. Variation de la fréquence cardiaque moyenne en fonction des phases de l'hypnose et du type d'intervention hypnotique. \*Statistiquement significatif.  $\phi$  Le test de Friedman a été utilisé pour déterminer s'il y a des différences intra-groupes entre les 3 temps de mesure.  $\ddagger$ Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour détecter des différences inter-groupes.

Figure 18 : Variation de la fréquence cardiaque moyenne en fonction des phases de l'hypnose et du type d'intervention hypnotique.



On observe une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque moyenne lors de l'induction hypnotique dans le groupe « hypnose en direct » ( $69,47 \pm 9,48$  bpm) ( $p = 0,00$ ) et à l'approfondissement ( $69,79 \pm 9,59$ ) ( $p = 0,00$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre avant et après l'intervention hypnotique en direct ( $p = 0,08$ ).

Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe « hypnose enregistrée » ni à l'induction (de  $69,00 \pm 8,61$  bpm à  $66,13 \pm 8,11$  bpm) ( $p = 0,12$ ) ni à l'approfondissement ( $p = 0,36$ ). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre avant et après l'intervention hypnotique en direct ( $p = 0,69$ ).

#### 6.4.2 HF

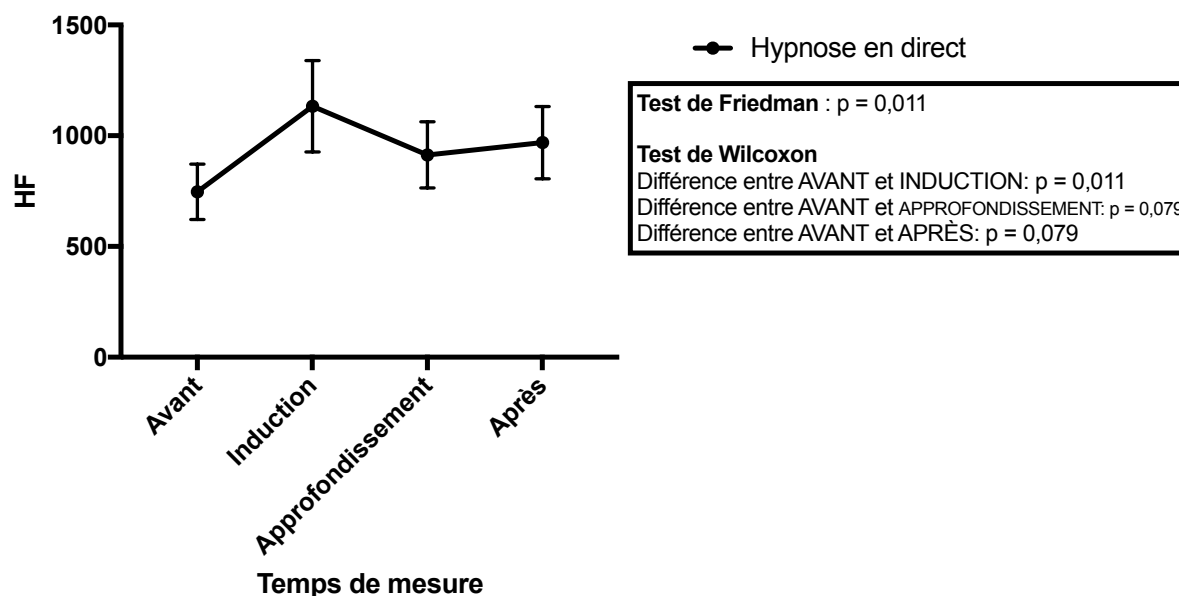
Dans le groupe « hypnose en direct », il y a une augmentation statistiquement significative des hautes fréquences (HF ; c'est-à-dire une augmentation du système parasympathique) lors de l'induction ( $p = 0,01$  ; Tableau 4) qui n'est plus observée par la suite ( $p = 0,08$  ; Figure 19).

| Variable                 |                   | Hypnose en direct | Hypnose enregistrée | Valeur $p^{\ddagger}$ |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| Système nerveux (HF, mS) | Avant             | 747,08 ± 685,81   | 1176,70 ± 921,77    | 0,06                  |
|                          | Induction         | 1133,04 ± 1127,69 | 979,25 ± 676,20     | 0,92                  |
|                          | Approfondissement | 913,65 ± 819,64   | 959,75 ± 901,30     | 0,83                  |
|                          | Après             | 968,91 ± 891,98   | 899,15 ± 646,75     | 0,65                  |
|                          | Valeur $p^{\phi}$ | 0,01*             | 0,49                |                       |

Tableau 4. Variation des hautes fréquences en fonction des phases de l'hypnose et du type d'intervention hypnotique.

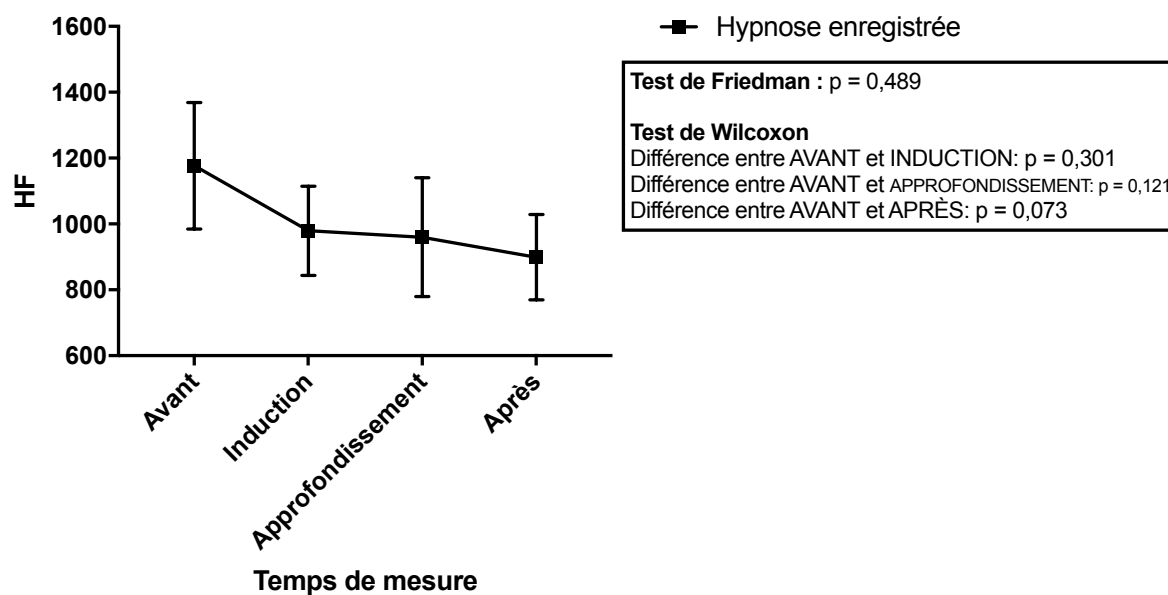
\*Statistiquement significatif.  $\phi$  Le test de Friedman a été utilisé pour déterminer s'il y a des différences intra-groupes entre les 3 temps de mesure

Figure 19 : Variation des hautes fréquences en fonction des temps de mesures lors de l'hypnose en direct



Dans le groupe « hypnose enregistrée », il n'y a pas de changement statistiquement significatif des hautes fréquences ( $p = 0,489$  ; Tableau 4 ; Figure 20)

Figure 20 : Variation des hautes fréquences en fonction des temps de mesures lors de l'hypnose enregistrée



### 6.4.3 GSR

Les analyses de la réponse galvanique sont en cours (beaucoup plus longues à analyser car beaucoup plus de bruits). Si les résultats de la GSR suivent l'hypothèse émise, ils devraient renforcer les résultats observés pour les hautes fréquences<sup>95,98,108</sup>.



## 6.5 Corrélation entre analgésie et système nerveux autonome

Les résultats de corrélation bivariée de Spearman permettent de montrer que, malgré les résultats significatifs du groupe « hypnose en direct » pour le SNA, il n'y a pas de corrélation entre la réduction de douleur et la variation du système parasympathique ni pour le groupe « hypnose en direct » ni pour le groupe « hypnose enregistrée » lors de l'induction (ANNEXE P). Lors de l'approfondissement, il n'y a pas non plus de relation entre la réduction de douleur et la variation du système parasympathique ni pour le groupe « hypnose en direct », ni pour le groupe « hypnose enregistrée » (ANNEXE P).

Ces résultats non-significatifs pour les corrélations suggèrent que l'analgésie induite par l'hypnose n'est donc pas nécessairement reliée à des changements du SNA.

## 6.6 Rôle des biomarqueurs

Les analyses des échantillons sanguins sont en cours dans un laboratoire biochimique externe à Montréal, McGill. Nous n'avons pas obtenu de données exploitables dans le temps qui nous était imparti car ces analyses prennent beaucoup plus de temps à être réalisées.

Plan d'analyse des données :

Nous allons comparer les niveaux de neurotransmetteurs entre les différents moments (avant, pendant et après intervention) et types d'ECB (AEA, 2-AG, PEA, OEA) ou d'opioïdes ( $\beta$ -endorphines, met/leu-enképhalines, et dynorphines).

Dans le but d'établir l'effet de l'hypnose, des tests pour échantillons appariés (avant analgésie hypnotique et après analgésie d'hypnotique) seront effectués et des différences significatives entre les variables seront éventuellement détectées. Dans ce cas, des tests post-hoc seront effectués. Nous contrôlerons si les niveaux de chacun des ECBs sont liés aux niveaux de chacun des opioïdes pris au même moment par une corrélation. Si une interaction significative existe entre ces systèmes, nous la mettrons ainsi en évidence.

Le moment du cycle menstruel et les niveaux d'ECBs et d'opioïdes (dans le groupe des femmes) sera l'objet d'un test de corrélation.

Finalement, nous étudierons la corrélation entre les données de l'évaluation de la douleur, les mesures du SNA et celles des biomarqueurs sanguins.

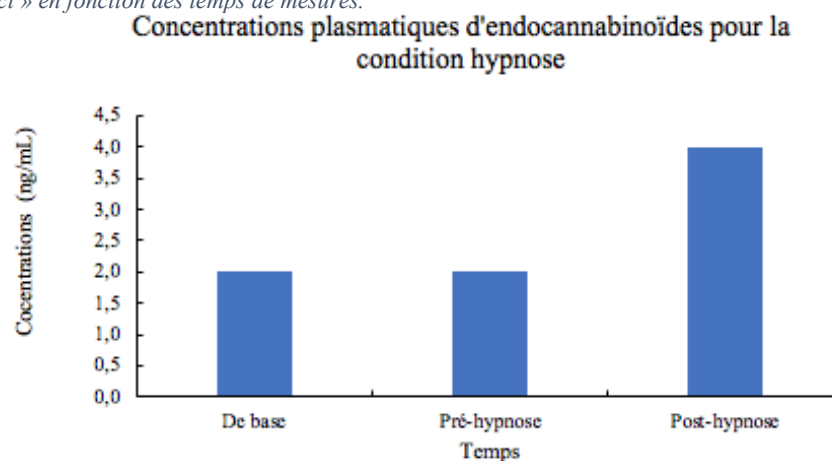
Un seuil de signification de  $p = 0,05$  sera retenu pour toutes les analyses.

## 7 Discussion

Une partie de l'effet relaxant retrouvé lors de l'induction dans le groupe « hypnose en direct » pourrait s'expliquer par le fait que les sujets de ce groupe avaient au départ des valeurs HF plus basses que les sujets du groupe « hypnose enregistrée » (respectivement  $747,08 \pm 685,81$  contre  $1176,70 \pm 921,77$ ). C'est à dire que l'activité du système nerveux parasympathique était moins élevée donc les individus étaient moins relaxés. Ainsi les chances d'observer un écart aussi important pour le groupe « hypnose enregistrée » était réduit. Par ailleurs, cette activité parasympathique inférieure du groupe « hypnose en direct » pourrait trouver une origine dans les scores d'anxiété générale plus élevés dans ce groupe (en sachant qu'ils restent en deçà des valeurs cliniquement pertinentes). Quoiqu'il en soit, les mécanismes sous-tendant l'effet analgésique de l'hypnose ne semblent pas nécessairement être reliés à des changements de l'activité du système nerveux autonome (ANNEXE O) puisqu'il n'y a aucune corrélation entre ces données. Il est désormais clair que le principe actif de l'hypnose analgésique ne repose pas sur l'état de relaxation des personnes suivant une session d'hypnose.

Nous ne pouvons pas nous avancer sur le rôle des biomarqueurs sanguins dans cette étude concernant l'effet analgésique de l'hypnose compte tenu de l'absence de données exploitables ; qui feront l'objet d'une analyse ultérieure. Cependant, nous pouvons discuter du résultat isolé d'un individu faisant partie de l'étude, assigné au groupe « hypnose en direct ». Nous avons commandé cette analyse au début de notre étude afin de tester l'efficacité de la technique d'analyse (Figure 21). Notez bien qu'il s'agit bien d'un seul sujet et bien que ce résultat ne puisse en aucun cas être généralisé ni à l'échantillon étudié, ni à la population.

Figure 21 : Résultats d'analyses des concentrations d'endocannabinoïdes (ECBs) pour un individu assigné au groupe « hypnose en direct » en fonction des temps de mesures.



Source : analyse effectuée par le laboratoire d'analyse Pnenoswitch® (CRCHUS)

Sur cette analyse, la concentration d'ECBs suite à l'hypnose (mesurée après l'approfondissement hypnotique et nommée « post-hypnotique » sur le graphique) paraît deux fois supérieure à celle mesurée avant le début de l'hypnose et à la mesure de base (2,0 ng/mL à 4,0 ng/mL). Cette donnée, bien qu'unique, suggère que l'hypothèse selon laquelle les endocannabinoïdes pourraient être impliqués dans les mécanismes endogènes de la douleur intervenant dans l'analgésie hypnotique est tout à fait digne d'intérêt et nous invite à poursuivre l'exploitation des échantillons sanguins. Bien entendu nous ne pouvons pas tirer de conclusion à partir de cette donnée unique.

Quel que soit le mécanisme d'action intervenant lors d'une session d'hypnose analgésique, il se pourrait que celui-ci s'active même lorsque la session n'est pas individualisée et en direct (session enregistrée). Nous ne pouvons à ce stade qu'émettre des hypothèses car nous n'avons pas encore de résultats exploitables sur l'ensemble de notre échantillon. Cependant rappelons que d'autres études ayant utilisé le même protocole que nous mais avec l'exercice a pu observer des augmentations d'ECBs immédiatement après l'exercice, suggérant une implication du système endocannabinoïde dans la production d'un effet analgésique à court terme<sup>80</sup>.

## **7.1 Limites & forces de l'étude**

### **7.1.1 Limites de l'étude**

Nos critères d'exclusion relatifs aux consommations d'alcool, de tabac, de théine, de chocolat, de boissons énergisantes et de caféine ainsi qu'à la prise d'antidouleurs et/ou anti-inflammatoires et/ou drogues récréatives étaient vérifiés de façon déclarative. Nous ne pouvons pas être absolument certains que nos participant(e)s ont réellement respecté nos consignes. Aussi, nous demandions à chaque participant(e)s de ne pas s'endormir pendant l'hypnose mais il y a toujours un risque que cela se soit produit : la preuve de l'état d'éveil de nos participant(e)s est appréciative et déclarative.

Concernant les ECBs, nous ne pourrions pas savoir si les variations des niveaux d'ECBs sont d'origine périphérique ou centrale : les concentrations d'ECBs sont mesurées dans le sang. Mais cela peut tout de même nous renseigner sur l'implication de ce système dans l'hypoalgésie induite par l'hypnose.

Concernant le schéma d'étude, nous n'avions pas de condition contrôle : nous avons comparé deux interventions entre elles.

Notre échantillonnage non-probabiliste de volontaires peut introduire un biais. Par exemple, si nous avons recruté des gens qui sont plus ouverts, plus motivés ou susceptibles que le reste de la population générale, nos résultats manqueraient de validité externe, car l'échantillon ne serait pas totalement représentatif de la population.

### **7.1.2 Forces de l'étude**

Nous avons démontré que l'hypnose enregistrée pouvait être aussi efficace que l'hypnose en direct pour réduire la douleur aiguë et c'est à notre connaissance la première étude arrivant à cette conclusion.

Cette conclusion n'est pas influencée par un quelconque effet d'ordre ou d'apprentissage : nos participant(e)s sont soumis(es) à une seule des deux interventions et n'avaient aucune expérience antérieure d'hypnose (il est possible qu'avec la pratique et l'expérience, l'effet analgésique de l'hypnose soit encore plus grand et cliniquement important).

Aucune des variables descriptives de l'échantillon (anxiété, humeur dépressive, pensées catastrophiques, etc.) ne corrélaient avec les variables dépendantes de douleur et de mesures du SNA. Cela implique que ces variables confondantes n'expliquent pas les différences observées dans les résultats.

Les températures utilisées pour nos tests de douleur sont ajustées individuellement et ne sont pas connues. Cela favorise une évaluation de l'intensité de douleur perçue plus valide qui n'est ni trop faible ni trop intense.

Nous avons utilisé des instruments de mesure fidèles et valides pour les variables dépendantes. Cela ajoute de la validité aux résultats qui pourront être reproduits dans de prochaines études.

Il existe une grande variabilité inter-sujets concernant les niveaux de base d'endocannabinoïdes, notre comparaison intra-sujet augmente la validité interne de l'étude car chaque sujet est son propre contrôle.

Notre hypothèse est basée sur des mécanismes connus de modulation de la douleur<sup>148</sup>. Toutefois, les mécanismes endogènes responsables de l'analgésie provoquée par l'hypnose sont encore peu connus. Considérant l'efficacité de l'hypnose, il est important d'en découvrir le fonctionnement<sup>40,44,45</sup>. Notre étude est la première qui, à notre connaissance, va tenter d'établir un lien entre l'analgésie induite par une session d'hypnose (qu'elle soit en direct ou enregistrée) et les mécanismes endogènes impliquant les endocannabinoïdes et les opioïdes (une fois les analyses réalisées). De plus, l'équilibre des sexes entre les groupes permettra de définir s'il y a une différence significative entre les hommes et les femmes. Considérant les changements hormonaux induits par le cycle, il est important de comprendre si les niveaux d'ECBs et d'opioïdes sont influencés par la période menstruelle lors de situation de douleur. C'est pourquoi nous avons noté la période menstruelle de chacune de nos participantes.

## **7.2 Retombées anticipées**

L'hypnose est déjà utilisée pour gérer la douleur chronique ou aiguë, mais l'accès à un hypnothérapeute et le coût que celui-ci implique laissent une place à l'hypnose enregistrée dans l'arsenal thérapeutique de la lutte contre la douleur. Nos résultats contribuent à encourager les recherches futures d'envergure clinique sur l'utilisation de l'hypnose enregistrée en contexte de soin contre la douleur et valide son efficacité analgésique expérimentale. Dès lors cette forme d'écoute de l'hypnose semble constituer une approche alternative et complémentaire intéressante dans le traitement de la douleur. Des analyses de corrélation concernant les attentes des participant(e)s et leur score d'analgésie pourraient déterminer si l'effet analgésique de l'hypnose existe indépendamment des attentes des participant(e)s. Ainsi cela pourrait suggérer que l'hypnose fonctionne ou non lorsque les participant(e)s « n'y croient pas » ou ont des attentes négatives. En fonction des résultats, cela permettrait de montrer que l'hypnose pourrait trouver un public plus ou moins large. Les mécanismes responsables de l'analgésie hypnotique demeurent incompris. Les résultats de cette étude pourraient permettre de mieux comprendre les systèmes endogènes impliqués dans ce phénomène si nos résultats s'avéraient concluants pour les biomarqueurs. Nous pourrions ainsi promouvoir la recherche de traitements utilisant le système ECBs. Une future étude en imagerie médicale pourrait chercher à identifier les régions cérébrales qui activent ce système et ainsi compléter le modèle.

### 7.3 Diffusion des résultats

Les résultats seront présentés a priori sous la forme d'un article de journal scientifique ou une présentation scientifique sous forme d'affiche à l'occasion d'un congrès scientifique. Si nécessaire ou requis, ils pourront être présentés sous une autre modalité.

## 8 Conclusion générale

Avec une diminution de la douleur cliniquement significative<sup>145-147</sup> ( $\approx 2/10$  à l'ÉVA) quel que soit le type d'écoute (session en direct ou session enregistrée), nous pouvons dire que l'hypnose enregistrée est aussi efficace que l'hypnose en direct ( $p = 0,73$ ). Pourtant, notre hypothèse initiale supposait que nous allions observer une efficacité moindre de l'hypnose enregistrée.

Dès lors, il devient très intéressant d'envisager de futures études dépassant le stade expérimental de la douleur pour s'intéresser à une utilisation cliniquement concrète de sessions enregistrée d'hypnose pour tenter de soulager les patients douloureux.

Il est très facile d'imaginer une utilisation clinique hospitalière ou même libérale, très accessible, peu coûteuse et rapide à mettre en place, de cette forme non invasive de soulagement de la douleur mettant le patient au cœur de son traitement.

---

D'un point de vue personnel, ce stage m'a fait découvrir le monde passionnant de la recherche clinique. Les étapes menant de la construction d'un protocole de recherche à partir d'une idée jusqu'à sa réalisation sont à présent un fait que j'ai expérimenté et apprécié.

J'ai pu acquérir des compétences inattendues dans le domaine de la recherche comme par exemple le traitement des échantillons sanguins après le prélèvement jusqu'au stockage (j'ai appris à paramétrer la centrifugation des tubes de sang, le pipetage de précision du plasma, la gestion du stock...).

Mon expérience dans la recherche a été parsemée de merveilleuses rencontres au sein du CdRV et du CRCHUS. Le travail pluridisciplinaire a un sens qui ne pouvait à mon sens pas mieux s'illustrer. J'ai par exemple été étonné de la grande disponibilité de mes collègues qui, à chaque instant, savaient prendre le temps de s'arrêter et de me transmettre leurs connaissances avec beaucoup de bienveillance et d'abnégation. Ensemble nous avons su répondre aux problématiques rencontrées. Ainsi, j'ai appris à collecter et à analyser les données nécessaires à mon projet mais aussi à faire preuve de souplesse et d'inventivité. Pour toutes ces raisons, cet enrichissement est à la fois professionnel et personnel.

## 9 Bibliographie

1. Martel, M. *et al.* Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Experimental Brain Research* **235**, 1223–1231 (2017).
2. Léonard, G., Cloutier, C. & Marchand, S. Reduced Analgesic Effect of Acupuncture-like TENS but Not Conventional TENS in Opioid-Treated Patients. *The Journal of Pain* **12**, 213–221 (2011).
3. Bergeron-Vézina, K., Corriveau, H., Martel, M., Harvey, M.-P. & Léonard, G. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation does not reduce experimental pain in elderly individuals: *PAIN* **156**, 2093–2099 (2015).
4. Daguet, I., Bergeron-Vézina, K., Harvey, M.-P., Martel, M. & Léonard, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation and placebo analgesia: is the effect the same for young and older individuals? *Clinical Interventions in Aging* **Volume 13**, 335–342 (2018).
5. Harvey, M.-P. *et al.* Can we improve pain and sleep in elderly individuals with transcranial direct current stimulation? — Results from a randomized controlled pilot study. *Clinical Interventions in Aging* **Volume 12**, 937–947 (2017).
6. Marchand, S. *Le phénomène de la douleur (2e éd)*. (2009).
7. Marchand, S. *Lombalgie : École interactionnelle du dos*. (1997).
8. Damasio, A. R., Marchand, S., Saravane, D., Gaumond, I. & Damasio, A. R. *Santé mentale et douleur: composantes somatiques et psychiatrique*. (2013).
9. Spicher, C., Vittaz, M., Quintal, I. & Marchand, S. *Rééducation sensitive des douleurs neuropathiques*. (2015).
10. Treede, R.-D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11: *PAIN* **1** (2015).
11. Loeser, J. D. Chapter 2 Pain as a disease. in *Handbook of Clinical Neurology* (eds. Cervero, F. & Jensen, T. S.) **81**, 11–20 (Elsevier, 2006).
12. CIM-10 Version : 2008. Available at:  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>. (Accessed: 29th July 2018)
13. L'OMS publie sa nouvelle Classification internationale des maladies (CIM-11). *World Health Organization* Available at: [http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)). (Accessed: 29th July 2018)
14. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. Available at:  
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. (Accessed: 29th July 2018)
15. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP



Subcommittee on Taxonomy. *Pain* **6**, 249 (1979).

16. Cohen, M., Quintner, J. & van Rysewyk, S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain: *PAIN Reports* **3**, e634 (2018).
17. Quintner, J. L., Cohen, M. L., Buchanan, D., Katz, J. D. & Williamson, O. D. Pain Medicine and Its Models: Helping or Hindering? *Pain Medicine* **9**, 824–834 (2008).
18. Oye Gureje, Michael Von Korff, Gregory E. Simon & Richard Gater. Persistent Pain and Well-being : A World Health Organization Study in Primary Care. **280**, 6 (1998).
19. Elzahaf, R. A., Tashani, O. A., Unsworth, B. A. & Johnson, M. I. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* **28**, 1221–1229 (2012).
20. Nissen, S. E. *et al.* Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England Journal of Medicine* **375**, 2519–2529 (2016).
21. Trelle, S. *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* **342**, c7086 (2011).
22. Bally, M. *et al.* Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* j1909 (2017).
23. Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* **10**, 287–333 (2006).
24. Turner, J. A. *et al.* Prediction of chronic disability in work-related musculoskeletal disorders: a prospective, population-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders* **5**, (2004).
25. Lynch, M. E. *et al.* A systematic review of the effect of waiting for treatment for chronic pain: *Pain* **136**, 97–116 (2008).
26. Goldberg, D. S. & McGee, S. J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* **11**, 770 (2011).
27. *Neurological disorders: public health challenges*. (World Health Organization, 2006).
28. Engel, G. L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Psychodyn Psychiatry* **40**, 377–396 (2012).
29. Johnson, S. B. Increasing psychology’s role in health research and health care. *Am Psychol* **68**, 311–321 (2013).
30. World Health Organization. *Scoping Document for WHO Treatment Guideline on Non-malignant Pain in Adults Adopted in WHO Steering Group on Pain Guidelines*. (2008).
31. Auvray, M., Myin, E. & Spence, C. The sensory-discriminative and affective-

motivational aspects of pain. *Neurosci Biobehav Rev* **34**, 214–223 (2010).

32. De Felice, M. & Ossipov, M. H. Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Management* **6**, 111–120 (2016).
33. Peyron, R., Laurent, B. & García-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* **30**, 263–288 (2000).
34. Lynch, M. E. What is the Latest in Pain Mechanisms and Management? *The Canadian Journal of Psychiatry* **60**, 157–159 (2015).
35. Latremoliere, A. & Woolf, C. J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain* **10**, 895–926 (2009).
36. Woolf, C. J. & Decosterd, I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients: *Pain* **82**, S141–S147 (1999).
37. Merskey, H. Regional Pain Is Rarely Hysterical. *Archives of Neurology* **45**, 915–918 (1988).
38. Moseley, G. L. & Butler, D. S. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *The Journal of Pain* **16**, 807–813 (2015).
39. Mannerkorpi, K. & Henriksson, C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **21**, 513–534 (2007).
40. Adachi, T., Fujino, H., Nakae, A., Mashimo, T. & Sasaki, J. A Meta-Analysis of Hypnosis for Chronic Pain Problems: *A Comparison Between Hypnosis, Standard Care, and Other Psychological Interventions*. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **62**, 1–28 (2014).
41. Zou, L., Yeung, A., Quan, X., Boyden, S. & Wang, H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mindfulness-Based (Baduanjin) Exercise for Alleviating Musculoskeletal Pain and Improving Sleep Quality in People with Chronic Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **15**, 206 (2018).
42. Oakley, D. A. & Halligan, P. W. Hypnotic suggestion: opportunities for cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* **14**, 565–576 (2013).
43. Hawkins, R. M. A systematic meta-review of hypnosis as an empirically supported treatment for pain. *Pain Reviews* **8**, 47–73 (2001).
44. Montgomery, G. H., Duhamel, K. N. & Redd, W. H. A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: How effective is hypnosis? *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **48**, 138–153 (2000).
45. Stoelb, B. L., Molton, I. R., Jensen, M. P. & Patterson, D. R. The Efficacy Of Hypnotic Analgesia In Adults: A Review Of The Literature. *Contemp Hypn* **26**, 24–39 (2009).

46. Gueguen, J., Barry, C., Hassler, C. & Falissard, B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. 213 (2015).
47. Del Casale, A. *et al.* Hypnosis and pain perception: An Activation Likelihood Estimation (ALE) meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Physiology-Paris* **109**, 165–172 (2015).
48. Fombergstein, K., Qadri, S. & Ramani, R. Functional MRI and pain: *Current Opinion in Anaesthesiology* **26**, 588–593 (2013).
49. Ichresco, E. *et al.* Altered Functional Connectivity Between the Insula and the Cingulate Cortex in Patients With Temporomandibular Disorder: A Pilot Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* **52**, 441–454 (2012).
50. Moissetl, X. *et al.* Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. *European Journal of Pain* **15**, 124–131 (2011).
51. Lorenz, J. *et al.* A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron* **35**, 383–393 (2002).
52. Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H. & Bushnell, M. C. Cortical Representation of the Sensory Dimension of Pain. *Journal of Neurophysiology* **86**, 402–411 (2001).
53. Rainville, P. Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science* **277**, 968–971 (1997).
54. De Benedittis, G. Neural mechanisms of hypnosis and meditation. *Journal of Physiology-Paris* **109**, 152–164 (2015).
55. Dumont, L., Martin, C. & Broer, I. Functional Neuroimaging Studies of Hypnosis and Meditation: A Comparative Perspective. 13 (2012).
56. McGeown, W. J., Mazzoni, G., Venneri, A. & Kirsch, I. Hypnotic induction decreases anterior default mode activity. *Consciousness and Cognition* **18**, 848–855 (2009).
57. Augustine, J. R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **22**, 229–244 (1996).
58. Cojan, Y., Piguet, C. & Vuilleumier, P. What makes your brain suggestible? Hypnotizability is associated with differential brain activity during attention outside hypnosis. *NeuroImage* **117**, 367–374 (2015).
59. Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A. & Hainsworth, J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Education and Counseling* **48**, 177–187 (2002).
60. Du, S. *et al.* Self-management program for chronic low back pain: A systematic

- review and meta-analysis. *Patient Education and Counseling* **100**, 37–49 (2017).
61. Jensen, M. P. *et al.* Effects of Self-Hypnosis Training and Cognitive Restructuring on Daily Pain Intensity and Catastrophizing in Individuals With Multiple Sclerosis and Chronic Pain. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **59**, 45–63 (2010).
  62. *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* (World Health Organization, 2003).
  63. Hart, R. R. The influence of a taped hypnotic induction treatment procedure on the recovery of surgery patients. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **28**, 324–332 (1980).
  64. Johnson, L. S. & Wiese, K. F. Live versus tape-recorded assessments of hypnotic responsiveness in pain-control patients. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **27**, 74–84 (1979).
  65. Goldstein, A. & Hilgard, E. R. Failure of the opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **72**, 2041–2043 (1975).
  66. Joubert, P. H. & Van Os, B. E. The effect of hypnosis, placebo, paracetamol, and naloxone on the response to dental pulp stimulation. *Current Therapeutic Research* **46**, 774–781 (1989).
  67. Palazzo, E., Luongo, L., Novellis, V. de, Rossi, F. & Maione, S. The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. *Pharmaceuticals* **3**, 2661–2673 (2010).
  68. Desroches, J., Charron, S., Bouchard, J.-F. & Beaulieu, P. Endocannabinoids decrease neuropathic pain-related behavior in mice through the activation of one or both peripheral CB1 and CB2 receptors. *Neuropharmacology* **77**, 441–452 (2014).
  69. Galiegue, S. *et al.* Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *European Journal of Biochemistry* **232**, 54–61 (1995).
  70. Toczek, M. & Malinowska, B. Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sciences* **204**, 20–45 (2018).
  71. Maldonado, R., Baños, J. E. & Cabañero, D. The endocannabinoid system and neuropathic pain: *PAIN* **157**, S23–S32 (2016).
  72. Meng, I. D., Manning, B. H., Martin, W. J. & Fields, H. L. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* **395**, 381 (1998).
  73. Starowicz, K. & Finn, D. P. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. in *Advances in Pharmacology* **80**, 437–475 (Elsevier, 2017).

74. Zlebnik, N. E. & Cheer, J. F. Drug-Induced Alterations of Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Brain Reward Regions. *The Journal of Neuroscience* **36**, 10230–10238 (2016).
75. Romero, T. R. L., Resende, L. C., Guzzo, L. S. & Duarte, I. D. G. CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Agonists Induce Peripheral Antinociception by Activation of the Endogenous Noradrenergic System: *Anesthesia & Analgesia* **116**, 463–472 (2013).
76. Dlugos, A., Childs, E., Stuhr, K. L., Hillard, C. J. & de Wit, H. Acute Stress Increases Circulating Anandamide and Other N-Acylethanolamines in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology* **37**, 2416–2427 (2012).
77. Galdino, G. *et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology* **77**, 313–324 (2014).
78. Gatta-Cherifi, B. *et al.* Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity. *International Journal of Obesity* **36**, 880–885 (2012).
79. Heyman, E. *et al.* Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—Possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology* **37**, 844–851 (2012).
80. Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N. & Hillard, C. Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The Journal of Pain* **15**, 1294–1304 (2014).
81. Wilson-Poe, A. R., Pocius, E., Herschbach, M. & Morgan, M. M. The periaqueductal gray contributes to bidirectional enhancement of antinociception between morphine and cannabinoids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **103**, 444–449 (2013).
82. Parsons, C. G., Członkowski, A., Stein, C. & Herz, A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Activation by endogenous opioids and role of the pituitary-adrenal axis: *Pain* **41**, 81–93 (1990).
83. Holden, J. E., Jeong, Y. & Forrest, J. M. The Endogenous Opioid System and Clinical Pain Management: *AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care* **16**, 291–301 (2005).
84. Mousa, S. A., Bopaiah, P. C., Stein, C. & Schäfer, M. Involvement of corticotropin-releasing hormone receptor subtypes 1 and 2 in peripheral opioid-mediated inhibition of inflammatory pain: *Pain* **106**, 297–307 (2003).
85. Cichewicz, D. L. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences* **74**, 1317–1324 (2004).
86. Smith, F. L., Cichewicz, D., P. Welch, S. & Martin, Z. L. The Enhancement of Morphine Antinociception in Mice by  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. **8** (1998).

87. Kapitzke, D., Vetter, I. & Cabot, P. J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **20** (2005).
88. Ibrahim, M. M. *et al.* CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **102**, 3093–3098 (2005).
89. Allen, K. Regional differences in naloxone modulation of  $\Delta^9$ -THC induced Fos expression in rat brain. *Neuropharmacology* **44**, 264–274 (2003).
90. Chapman, C. R. *et al.* A psychophysiological causal model of pain report validity. *The Journal of Pain* **3**, 143–155 (2002).
91. Horton-Hausknecht, J. R., Mitzdorf, U. & Melchart, D. The effect of hypnosis therapy on the symptoms and disease activity in Rheumatoid Arthritis. *Psychol Health* **14**, 1089–1104 (2000).
92. Elkins, G. R., Fisher, W. I., Johnson, A. K., Carpenter, J. S. & Keith, T. Z. Clinical Hypnosis in the Treatment of Post-Menopausal Hot Flashes: A Randomized Controlled Trial. *Menopause* **20**, (2013).
93. Elkins, G. *et al.* Randomized Trial of a Hypnosis Intervention for Treatment of Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* **26**, 5022–5026 (2008).
94. Gay, M.-C. Effectiveness of hypnosis in reducing mild essential hypertension: a one-year follow-up. *Int J Clin Exp Hypn* **55**, 67–83 (2007).
95. Billman, G. E. Heart Rate Variability ? A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology* **2**, (2011).
96. Shaffer, F. & Ginsberg, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health* **5**, (2017).
97. Malik, M. *et al.* Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* **17**, 354–381 (1996).
98. Billman, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology* **4**, (2013).
99. Appelhans, B. M. & Luecken, L. J. Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological Psychology* **77**, 174–182 (2008).
100. De Jonckheere, J., Logier, R., Jounwaz, R., Vidal, R. & Jeanne, M. From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2010**, 3852–3855 (2010).
101. Sakakibara, M., Takeuchi, S. & Hayano, J. Effect of relaxation training on cardiac

- parasympathetic tone. *Psychophysiology* **31**, 223–228 (1994).
102. Kekecs, Z., Szekely, A. & Varga, K. Alterations in electrodermal activity and cardiac parasympathetic tone during hypnosis: Autonomic alterations in hypnosis. *Psychophysiology* **53**, 268–277 (2016).
  103. Hippel, C. V., Hole, G. & Kaschka, W. P. Autonomic profile under hypnosis as assessed by heart rate variability and spectral analysis. *Pharmacopsychiatry* **34**, 111–113 (2001).
  104. Yüksel, R., Ozcan, O. & Dane, S. The effects of hypnosis on heart rate variability. *Int J Clin Exp Hypn* **61**, 162–171 (2013).
  105. Diamond, S. G., Davis, O. C. & Howe, R. D. Heart-Rate Variability as a Quantitative Measure of Hypnotic Depth. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **56**, 1–18 (2007).
  106. Debeneditis, G., Cigada, M., Bianchi, A., Signorini, M. G. & Cerutti, S. Autonomic Changes During Hypnosis: A Heart Rate Variability Power Spectrum Analysis as a Marker of Sympatho-Vagal Balance. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **42**, 140–152 (1994).
  107. Chalaye, P., Devoize, L., Lafrenaye, S., Dallel, R. & Marchand, S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation: *Pain* **154**, 1377–1382 (2013).
  108. Boucsein, W. *et al.* Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* **49**, 1017–1034 (2012).
  109. Lidberg, L. & Wallin, B. G. Sympathetic Skin Nerve Discharges in Relation to Amplitude of Skin Resistance Responses. *Psychophysiology* **18**, 268–270 (1981).
  110. Aubert, A. E., Verheyden, B., Beckers, F., Tack, J. & Vandenberghe, J. Cardiac Autonomic Regulation under Hypnosis Assessed by Heart Rate Variability: Spectral Analysis and Fractal Complexity. *Neuropsychobiology* **60**, 104–112 (2009).
  111. VandeVusse, L., Hanson, L., Berner, M. A. & White Winters, J. M. Impact of self-hypnosis in women on select physiologic and psychological parameters. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* **39**, 159–168 (2010).
  112. Randall, D. C., Brown, D. R., Raisch, R. M., Yingling, J. D. & Randall, W. C. SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum. *Am. J. Physiol.* **260**, H985-988 (1991).
  113. Jensen, M. P. & Patterson, D. R. Hypnotic approaches for chronic pain management: clinical implications of recent research findings. *Am Psychol* **69**, 167–177 (2014).
  114. Marchand, S., Li, J. & Charest, J. Effects of Caffeine on Analgesia from

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. (2009).

115. Leonard, G. *et al.* Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain* **147**, 217–223 (2009).

116. Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, C. M. & Duncan, G. H. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation: *Pain* **82**, 159–171 (1999).

117. Salem, G. & Bonvin, É. *Soigner Par L'hypnose.pdf*. (Elsevier Masson, 2012).

118. Wehbe, J. & Safar, Y. Hypnose et kinésithérapie. *Kinésithérapie, la Revue* **15**, 20–30 (2015).

119. El-Talatini, M. R., Taylor, A. H. & Konje, J. C. The relationship between plasma levels of the endocannabinoid, anandamide, sex steroids, and gonadotrophins during the menstrual cycle. *Fertility and Sterility* **93**, 1989–1996 (2010).

120. Spielberger, C. D. State-Trait Anxiety Inventory for Adults : Sampler Set, Manual, Instrument and Scoring Guide. *Consulting Psychologists Press* (1983).

121. Chapman, H. R. & Kirby-Turner, N. C. Dental Fear in Children – a proposed model. *British Dental Journal* **187**, 5 (1999).

122. Gauthier, J. & Bouchard, S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Revue canadienne des sciences* (1993).

123. Chapman, C. R. & Nakamura, Y. Pain and consciousness: A constructivist approach. *11* (1999).

124. Beck, A. T. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* **4**, 561 (1961).

125. Morley, S., de C. Williams, A. C. & Black, S. A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain: *Pain* **99**, 289–298 (2002).

126. Vézina, J., Landreville, P., Bourque, P. & Blanchard, L. Questionnaire de Dépression de Beck: Etude psychométrique auprès d'une population âgée francophone. *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement* **10**, 29–39 (1991).

127. Whisman, M. A., Judd, C. M., Whiteford, N. T. & Gelhorn, H. L. Measurement Invariance of the Beck Depression Inventory–Second Edition (BDI-II) Across Gender, Race, and Ethnicity in College Students. *Assessment* **20**, 419–428 (2013).

128. Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R. & Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *9* (1995).

129. Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P. & Marchand, S. Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects: *Pain* **130**, 137–143 (2007).



130. French, D. J. *et al.* L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle «Pain Catastrophizing Scale». *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* **37**, 181–192 (2005).
131. Ofer, G. TSA-II Operating Manual. 152
132. Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A. & Buckingham, B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain: *Pain* **17**, 45–56 (1983).
133. Mitchell, L. A., MacDonald, R. A. . & Brodie, E. E. Temperature and the cold pressor test. *The Journal of Pain* **5**, 233–237 (2004).
134. Kelly, A.-M. Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain? *Academic Emergency Medicine* **5**, 1086–1090 (1998).
135. Vogeser, M. *et al.* Release of anandamide from blood cells. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **44**, (2006).
136. Di Marzo, V. The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological Research* **60**, 77–84 (2009).
137. Schmidt, A., Brune, K. & Hinz, B. Determination of the endocannabinoid anandamide in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomedical Chromatography* **20**, 336–342 (2006).
138. Vogeser, M. & Schelling, G. Pitfalls in measuring the endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol in biological samples. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* **45**, (2007).
139. Zoerner, A. A. *et al.* Quantification of endocannabinoids in biological systems by chromatography and mass spectrometry: A comprehensive review from an analytical and biological perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **1811**, 706–723 (2011).
140. Stephen G. Woodhams, Devi Rani Sagar, James J. Burston & Victoria Chapman. The Role of the Endocannabinoid System in Pain. in *Pain control* 118–143 (Springer Berlin Heidelberg, 2015).
141. Bruehl, S., Burns, J. W., Chung, O. Y. & Chont, M. What do plasma beta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function?: Beta-endorphin and opioid function. *European Journal of Pain* **16**, 370–380 (2012).

142. Parent, A. J. *et al.* Relationship Between Blood- and Cerebrospinal Fluid–Bound Neurotransmitter Concentrations and Conditioned Pain Modulation in Pain-Free and Chronic Pain Subjects. *The Journal of Pain* **16**, 436–444 (2015).
143. Droste, C., Meyer-Blankenburg, H., Greenlee, M. W. & Roskamm, H. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *European Heart Journal* **9**, 25–33 (1988).
144. Coll, M.-P., Budell, L., Rainville, P., Decety, J. & Jackson, P. L. The Role of Gender in the Interaction Between Self-Pain and the Perception of Pain in Others. *The Journal of Pain* **13**, 695–703 (2012).
145. Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A. & Grassi, W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European Journal of Pain* **8**, 283–291 (2004).
146. Farrar, J. T., Portenoy, R. K., Berlin, J. A., Kinman, J. L. & Strom, B. L. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *8* (2000).
147. Dworkin, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations: *Pain* **113**, 9–19 (2005).
148. Wager, T. D., Scott, D. J. & Zubieta, J.-K. Placebo effects on human -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**, 11056–11061 (2007).



## Résumé

### Population :

- *Critères d'inclusion* : 60 participants âgés de 18 à 45 ans, en bonne santé physique et mentale.
- *Critères de non inclusion* : la majorité des conditions médicales ou de douleur, médicaments et drogues, ainsi qu'une grossesse actuelle ou vécue dans les derniers mois, expérience antérieure d'hypnose et consommation de café/chocolat/thé dans les dernières heures.

Intervention : une courte séance d'hypnose enregistrée à visée analgésique + tests de douleur.

Comparateur : une courte séance d'hypnose en direct à visée analgésique + tests de douleur.

### Résultat (Outcome) :

- **Objectif principal** : comparer l'effet de l'intervention hypnotique enregistrée sur la perception de l'intensité de la douleur avec l'intervention hypnotique présente.
- **Objectif secondaire** : étudier le comportement et la réactivité du système nerveux autonome ainsi que la présence de biomarqueurs sanguins (nous pensons que ceux-ci pourraient expliquer le mécanisme d'action de l'hypnose dans la modulation de la douleur).

Temporalité : L'étude est réalisée à très court terme : une visite avec une seule séance d'hypnose de 25 minutes.

Schéma d'étude : Il s'agit d'une étude contrôlée quasi randomisée (ECQR) : les deux groupes sont composés de participants différents non randomisés.

**Résultats & conclusion** : Pour les deux groupes, la diminution de la douleur est statistiquement et cliniquement significative ( $p < 0,00$  ;  $\approx 2,1/10$  à l'ÉVA). L'analgésie induite par l'hypnose enregistrée est aussi efficace que l'analgésie induite par l'hypnose en présence de l'hypnothérapeute ( $p = 0,727$ ).

*Mots clés* : autogestion, thérapies cognitivo-comportementales, biopsychosocial, hypnose, hypnose enregistrée, douleur expérimentale, analgésie, système nerveux autonome, réponse galvanique, fréquence cardiaque, biomarqueurs sanguins, endocannabinoïdes, opioïdes

## Summary

### Population:

- *Criteria for inclusion*: 60 participants aged from 18 to 45, in good physical and mental health.
- *Criteria for non-inclusion*: majority of medical conditions or pain, medication and drugs, as well as a current or recent pregnant situation in the last few months, previous experience of hypnosis and coffee / chocolate / tea consumption in the last hours.

Intervention: a recorded hypnosis session with analgesic purposes + pain tests.

Comparators: a live hypnosis session with live analgesic purposes + pain tests.

### Outcomes:

- **Main objective**: compare the effect of the recorded hypnotic intervention on the perception of the intensity of the pain with the live hypnotic intervention.
- **Secondary objective**: study the behavior and reactivity of the autonomic nervous system, as well as the presence of blood biomarkers (we supposed that they could explain the mechanisms of action of hypnosis in the modulation of pain).

Timing: The study carried out in the very short term: a single visit with a hypnosis session during 25 minutes.

Study Design: This is a quasi-randomized controlled study (RCT): both groups are composed of different participants non-randomized.

**Results & conclusion**: For both groups, the pain decrease is statistically and clinically significant ( $p < 0.00$ ,  $\approx 2.1 / 10$  at VAS). The analgesia induced by recorded hypnosis is as effective as the analgesia induced by hypnosis in the presence of hypnotherapist ( $p = 0.727$ ).

*Key words*: self-management, cognitive-behavioral therapies, biopsychosocial, hypnosis, recorded hypnosis, experimental pain, analgesia, autonomic nervous system, galvanic response, heart rate, blood biomarkers, endocannabinoids, opioids