

UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE
Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège
Professeur Maurice LAMY

**L'hypnose en Anesthésie-Réanimation,
de l'application clinique
aux mécanismes cérébraux**

Docteur Marie-Elisabeth FAYMONVILLE

Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements

Docteur en Sciences Cliniques

*Thèse déposée en vue de l'obtention du grade
d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur*

2002

UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE

Le présent mémoire peut être livré à l'impression

Liège, le 19 novembre 2002

Le secrétaire de la Faculté,
(s) A. ALBERT

Le Doyen de la Faculté de Médecine
(s) R. LIMET

Le Secrétaire du Jury,
(s) A. BECKERS

Article 6 de l'Arrêté Royal du 10 mai 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires :
"En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérées, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celles du Jury ou de l'Université".

Remerciements

Au seuil d'un travail qui doit tant et à tellement de personnes, qui, d'une façon ou d'une autre, ont aidé à sa mise en œuvre, il est de tradition de remercier. Redoutable tradition, car comment ne pas pêcher par insuffisance quand il s'agit de rendre à chacun la part qui lui revient ? Pas plus qu'en biologie, la génération spontanée n'a cours en matière de production scientifique.

Le présent travail n'est pas un aboutissement, il est une étape, comme lors d'un long voyage vers une destination inconnue. Le sujet abordé, l'hypnose, paraissait, il n'y a pas si longtemps, tellement irréaliste et chimérique, qu'il fallait une bonne dose d'audace et d'inconscience pour s'engager dans la recherche de son utilité clinique en médecine moderne. Et, s'il est une leçon de vie que je retire de cette entreprise, c'est bien celle de l'importance du travail en équipe et de collaborations génératrices d'amitié.

Mes premiers remerciements s'adressent aux enseignants qui, de l'école gardienne jusqu'aux études universitaires, ont su éveiller en moi le besoin d'apprendre, de comprendre, et l'attrait d'un travail bien fait. Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance. Ma vocation d'anesthésiste-réanimateur, je la dois au Professeur Maurice Lamy. Son enthousiasme, sa rigueur de travail, son honnêteté et les contacts étroits qu'il entretient avec ses collaborateurs sont empreints de chaleur humaine. C'est ce qui m'a permis de m'engager dans une spécialité à haute technicité. Il m'a aussi transmis la volonté tenace de participer activement, jour après jour, à la construction du Service d'Anesthésie-Réanimation. Son soutien fut solide. Il m'a incitée et aidée à développer mon activité de recherche. Sa clairvoyance et son ouverture d'esprit m'ont permis de séjourner un an à Montréal afin d'apprendre l'anesthésie-réanimation pédiatrique et de réaliser mon doctorat en sciences biomédicales en chirurgie cardiaque pédiatrique.

Ce fut une autre bonne fortune, dès mon retour en Belgique, de retrouver le Professeur Jean Lecomte, qui me fit confiance en m'ouvrant les portes vers un mandat de Chargé de Recherche au FNRS. Il ne m'a jamais ménagé ni ses conseils, ni ses encouragements, ni son temps. Ce mandat m'a permis de collaborer étroitement avec le Service de Chirurgie Cardiovasculaire du Professeur Raymond Limet dont le dynamisme, la capacité de travail et l'esprit critique ont eu une influence déterminante. C'est également à cette époque que j'ai pu apprécier la rigueur du travail scientifique au contact de l'infatigable Professeur Albert Adam, et apprécier la collaboration très étroite des Docteurs Carol Deby et Ginette Deby-Dupont, ainsi que l'incalculable soutien du Professeur Adelin Albert. Toutes ces équipes m'ont initiée à la démarche scientifique médicale et m'ont donné le goût de la recherche.

Mon travail clinique s'est déroulé dans le Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Plastique et au Centre des Grands Brûlés, sous l'égide d'abord du Professeur André Castermans et puis du Professeur Jean Fissette. Leurs talents chirurgicaux m'ont permis de développer davantage les techniques anesthésiques de sédations conscientes. Je leur suis reconnaissante, ainsi qu'à toute l'équipe de Chirurgie Maxillo-Faciale et Plastique, de m'avoir accordé toute leur confiance en me permettant de développer rapidement une activité clinique diversifiée.

Mon premier contact avec l'hypnose commence en octobre 1991. Lors d'une Réunion du Service d'Anesthésie-Réanimation consacrée à ce sujet, le conférencier suisse invité, le Docteur Alain Forster, évoque ma curiosité et fait germer l'idée de son utilisation en Anesthésie-Réanimation. Je lui suis très reconnaissante d'avoir déjoué mes résistances par rapport aux idées préconçues de l'hypnose. Ma formation d'hypnose s'est déroulée à l'Institut Milton Erickson à Liège, où j'ai pu profiter d'un enseignement riche et diversifié. Mes discussions avec le Docteur Paul-Henri Mambourg m'ont permis de progresser; son ouverture d'esprit, sa patience et sa compétence lui valent l'amitié de tous ceux qui l'ont côtoyé; je le remercie sincèrement. J'associerai à ces remerciements les psychiatres et psychologues que j'ai rencontrés pendant cette période de ma formation, notamment le Professeur François Duyckaerts, les Docteurs Didier Michaux, Anne-Sophie Nyssen, Yves Halfon et André Delchambre.

L'application clinique de l'hypnose devenant routinière en Chirurgie Maxillo-Faciale et Plastique, c'est par un hasard de circonstances que débute une autre collaboration riche et stimulante en Chirurgie Endocrine, sous l'égide du Professeur Michel Meurisse. Son talent chirurgical, son enthousiasme et sa rigueur de travail m'ont profondément influencée. Il est un moteur qui fait avancer tous ceux qui l'entourent. Lui et son équipe, les Docteurs Thierry Defechereux et Etienne Hamoir sont des cliniciens attentifs au bien-être des patients. Je les remercie pour leur collaboration directe et leur amitié.

J'ai eu également la chance de rencontrer le Professeur Pierre Maquet, qui m'a donné le goût de la recherche fondamentale. Il m'a fait découvrir ce que sont la rigueur scientifique et l'originalité intellectuelle. Ma dette à son égard est immense; avec une fausse nonchalance, il est une locomotive qui fait avancer les autres. Il a la simplicité, la modestie et la chaleur humaine qui suscitent inmanquablement l'amitié. C'est grâce à lui que j'ai pu rencontrer l'équipe du Cyclotron, qui m'a accueillie et m'a offert une collaboration très enrichissante; je les remercie sincèrement. J'ai également pu bénéficier du soutien et de l'encouragement des Professeurs Georges Franck, Gustave Moonen et Jean Schoenen. Ma rencontre avec le Docteur Steven Laureys fut déterminante dans l'évolution de ma recherche. Sa curiosité, son enthousiasme, son intelligence, la richesse de ses discussions scientifiques et son souci constant de bonne collaboration m'ont permis d'enrichir ma réflexion sur la nociception et la conscience humaine.

Je veux aussi remercier mes collègues du Service Universitaire d'Anesthésie-Réanimation, quels que soient leur âge ou leur position, avec qui je partage le travail clinique quotidien. Sans leur collaboration, la rédaction de cette thèse n'aurait pas été possible. Ma gratitude va tout particulièrement au Professeur Jean Joris, pour sa compétence, ses conseils, sa collaboration tant clinique que scientifique. Il fut en effet le premier à me relayer dans la pratique de l'hypnosédation au CHU de Liège; son soutien m'est indispensable et je l'en remercie de tout cœur.

Mes remerciements vont aux infirmiers et infirmières du CHU dont j'apprécie avec le même plaisir, la compétence, la disponibilité et la bonne humeur.

Il m'est agréable de vous remercier du fond du cœur, vous tous qui avez participé comme volontaires à cette recherche.

La rédaction de cette thèse n'aurait sans doute pas été possible sans l'aide des secrétaires du Service d'Anesthésie-Réanimation et principalement Madame Murielle Thomas qui, avec courage et dévouement, a vu défiler de multiples versions et corrections. Merci pour vos sourires, vos encouragements et votre patience.

Mes remerciements les plus fervents vont à mon époux, Pierre, et à nos trois enfants, Michaël, Marc et Christophe. Je leur dis simplement merci pour le bonheur qu'ils m'apportent. Ils m'ont accompagnée dans tous les moments, exaltants et difficiles, de cette double vie partagée entre profession et famille.

THESES ANNEXES

Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state.

Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A., Lamy M., Franck G., Maquet P.

Lancet 355 : 1790-1791, 2000

Auditory processing in the vegetative state.

Laureys S., Faymonville M.E., Degueldre C., Del Fiore G., Damas P., Lambermont B., Janssens N., Aerts J., Franck G., Luxen A., Moonen G., Lamy M., Maquet P.

Brain 123 : 1589-1601, 2000

Psychological approaches during dressing changes of burned patients : a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy.

Frenay M.C., Faymonville M.E., Devlieger S., Albert A., Vanderkelen M.

Burns 27 : 793-799, 2001

Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state.

Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Paquet P.

NeuroImage 17 : 732-741, 2002

TABLE DES MATIERES

<i>Avant-propos</i>	1
PREMIERE PARTIE : CONTRIBUTION A L'UTILISATION DE L'HYPNOSE EN ANESTHESIE-REANIMATION	3
<i>Préliminaires</i>	5
Chapitre 1. Introduction générale : l'anesthésie et l'hypnose	7
1.1. L'anesthésie	7
1.1.1. Bref rappel historique	7
1.1.2. Objectifs de l'anesthésie	9
1.1.3. L'anesthésie générale	9
1.1.3.1. Avantages et inconvénients	11
1.1.4. L'anesthésie loco-régionale	12
1.1.4.1. Avantages et inconvénients	13
1.1.5. Sédation intraveineuse	14
1.1.5.1. Avantages et inconvénients	14
1.1.6. Intérêt de l'association de différentes techniques	15
1.2. L'hypnose	16
1.2.1. Rappel historique	16
1.2.2. Définition du processus hypnotique	18
1.2.3. Utilisation des techniques hypnotiques	21
1.2.3.1. En chirurgie	21
1.2.3.2. En psychothérapie	22
Chapitre 2. Nouvelle technique d'anesthésie : l'hypnosédation	23
2.1. Introduction	23
2.2. Description de la technique d'hypnosédation	24
2.3. Description de notre matériel clinique	26
2.3.1. Etude des avantages peropératoires de l'hypnosédation	27
2.3.1.1. En chirurgie maxillo-faciale et plastique	27
2.3.1.2. En chirurgie endocrine	32
2.3.2. Discussion des avantages peropératoires	35
2.3.2.1. En chirurgie maxillo-faciale et plastique	35
2.3.2.2. En chirurgie endocrine	37
2.3.3. Etude des avantages postopératoires de l'hypnosédation	39
2.3.3.1. En chirurgie maxillo-faciale et plastique	39
2.3.3.2. Discussion	39
2.3.3.3. En chirurgie endocrine	40
2.3.3.4. Discussion	42

2.4.	Discussion générale et perspectives de l'application clinique de l'hypnosédation en anesthésie-réanimation	43
2.4.1.	Avantages per et postopératoires	44
2.4.2.	Inconvénients peropératoires	45
2.4.3.	Perspectives cliniques de l'hypnosédation en Anesthésie-Réanimation	45

DEUXIEME PARTIE :

	CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CORRELATS CEREBRAUX DU PROCESSUS HYPNOTIQUE ET DE SON EFFET MODULATEUR SUR LA NOCICEPTION	49
--	---	-----------

***Chapitre 3 : Processus hypnotique***

3.1.	Neuroanatomie fonctionnelle de l'état hypnotique	51
3.1.1.	Corrélat neurophysiologiques de l'état hypnotique	51
3.1.2.	Méthodes utilisées dans l'exploration de la neuro-anatomie fonctionnelle du processus hypnotique	56
3.1.2.1.	Population	56
3.1.2.2.	Acquisition des données tomographiques	56
3.1.2.3.	Conditions expérimentales	57
	a) Expérience I	57
	b) Expérience II	57
3.1.2.4.	L'analyse des données en tomographie à émission de positons	58
3.1.3.	Résultats et discussion	59
3.1.3.1.	Résultats	59
	a) Expérience I	59
	b) Expérience II	63
3.1.3.2.	Discussion	64
	3.1.3.2.1 Authenticité du processus hypnotique	64
	3.1.3.2.2. Discussion des activations corticales et sous-corticales	65
	3.1.3.2.2.1. La tâche contrôle	66
	3.1.3.2.2.2. Comparaison avec d'autres résultats en neuroimagerie fonctionnelle	66
	3.1.3.2.2.3. Comparaison de l'état hypnotique aux autres perceptions sans objet	68

Chapitre 4 : Modulation de la nociception par l'hypnose	73
4.1. Neuroanatomie fonctionnelle de la modulation de la nociception par l'hypnose	73
4.1.1. Introduction : la douleur	73
4.1.2. Méthodes utilisées dans l'exploration de la neuroanatomie fonctionnelle de la modulation nociceptive par l'hypnose	75
4.1.2.1. Populations	75
4.1.2.2. Acquisitions des données tomographiques	76
4.1.2.3. Conditions expérimentales	76
4.2. Résultats comportementaux et neurophysiologiques	77
4.2.1. Résultats comportementaux	77
4.2.1.1. Evaluation subjective de la sensation et de l'inconfort du stimulus douloureux	77
4.2.2. Electroencéphalogramme et électro-oculogramme - Electromyogramme	79
4.3. Résultats cartographiques statistiques	79
4.3.1. Comparaisons catégoriques	79
A. Effets simples de la stimulation nociceptive	79
B. Effets simples de l'état d'hypnose	81
C. Interaction état/stimulation	82
4.3.2. Analyse de régression	82
4.4. Discussion	86
4.4.1. Authenticité de l'état hypnotique	86
4.4.2. Effet principal de l'hypnose sur les activations régionales	87
4.4.3. Effet principal de la stimulation nociceptive.....	87
 Chapitre 5 : Exploration de la connectivité cérébrale fonctionnelle de la modulation nociceptive sous hypnose	97
5.1. Méthodes utilisées dans l'exploration de la connectivité fonctionnelle de la modulation nociceptive sous hypnose	97
5.1.1. Population	97
5.1.2. L'analyse statistique	98
5.1.3. Résultats	98
5.1.4. Discussion	100
 Synthèse	105
 Perspectives	107
 Bibliographie	111
 Annexes	133

ABREVIATIONS

AB	Aire de Brodmann
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
Adr.	Adrénaline
AG	Anesthésie générale
ALR	Anesthésie locorégionale
CCA	Cortex cingulaire antérieur (ou ACC = anterior cingulate cortex)
CGRP	"Calcitonin gene related peptide"
¹⁵ CO ₂	Dioxyde de carbone marqué au carbone 15
CRF	"Cortico-releasing factor"
CRH	"Cortico-releasing hormone"
CRP	"C-reactif protein"
DS	Débit sanguin
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
EOG	Electrooculogramme
ET = SD	Ecart-type = Standard-deviation
EVA	Echelle visuelle analogique
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
GABA	"Gamma-amino-butyrique-acide"
GH	"Growth Hormone" - hormone de croissance
H	Hypnose
HMPAO	"Hexamethyl-Propylenamine-Oxime"
IL	Interleukine
IM	Imagerie mentale
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISPOCD	"International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction"
IV	Intraveineuse
MBq	Millibequerelle
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
N ₂ O	Protoxyde d'azote
Noradr.	Noradrénaline
ORL	Oto-rhinolaryngologie
P	substance P
PA	Pression artérielle
PCA	"Patient Controlled Analgesia"
PE	Potentiels évoqués
PET	"Positron emission tomography" (TEP) tomographie à émission de positons
R	Repos
rCBF	"Regional cerebral blood flow" - débit sanguin cérébral régional
SMA	"Supplementary motor area" - aire motrice supplémentaire
SNC	Système nerveux central
SPECT	"Single photon emission computed tomography"
SPM	"Statistical Parametric Mapping"
SpO ₂	Saturation de l'hémoglobine en oxygène (oxymétrie pulsée)
TNF	"Tumor necrosis factor"
VPL	Noyaux thalamiques ventro-postéro-latéraux
vs	Versus
Xe ¹³³	Xénon ¹³³

"Il m'est assurément impossible de dire que le changement signifie toujours une amélioration, mais ce que je puis dire, c'est que toute amélioration nécessite le changement"

G.C. Lichtenberg. Le petit livre de la consolation

AVANT-PROPOS

Ce travail résume notre contribution à l'étude de l'hypnose. Il s'articule en deux grands volets. Le premier décrit l'utilisation de l'hypnose en clinique, principalement comme alternative à l'anesthésie générale en chirurgie; le second rapporte les résultats d'études du mécanisme d'action du processus hypnotique par des enregistrements électrophysiologiques et des techniques d'imagerie, à l'aide de la tomographie à émission de positons.

La première partie du travail décrit une nouvelle technique d'anesthésie que nous avons mise au point et que nous avons appelée l'hypnosédation. Celle-ci combine l'hypnose à une sédation intraveineuse consciente. En chirurgie, celle-ci est accompagnée d'une anesthésie locale. Actuellement, plus de 3500 patients ont été opérés par cette technique anesthésique dans notre Institution. Un bref rappel de l'histoire de l'anesthésie permet de dégager les raisons qui nous ont motivés à développer l'hypnosédation. Les différentes techniques anesthésiques existantes, leurs avantages et leurs inconvénients sont exposés. Ensuite, après un historique de l'hypnose, nous faisons le point sur les études des phénomènes hypnotiques. Après avoir décrit notre technique d'hypnosédation, laquelle utilise la "revivification d'événements agréables" sans faire appel à l'analgésie hypnotique, nous en examinons les avantages, les limites et les indications. Nous rapportons les résultats de nos études cliniques, menées dans les services de chirurgie maxillo-faciale et plastique et de chirurgie endocrine. Par une approche prospective randomisée, rarement utilisée dans les études existantes, nous avons voulu déterminer les avantages de l'hypnose. Parmi les avantages démontrés, citons d'emblée la diminution des doses d'agents anesthésiques, l'amélioration du confort du patient, le raccourcissement de la durée d'hospitalisation et de la convalescence avec en corollaire la reprise plus rapide du travail.

La deuxième partie du travail concerne les mécanismes d'action cérébraux du processus hypnotique, que nous avons menées, grâce à la tomographie à émission de positons. Les raisons qui nous ont poussés, à la lumière de nos connaissances neurophysiologiques du processus hypnotique, à mener ces expérimentations sont développées. Nous avons utilisé la tomographie à émission de positons afin d'étudier les variations régionales du débit sanguin cérébral. En effet, le débit sanguin cérébral est un indicateur de l'activité synaptique. Nos protocoles nous ont rapprochés de plus en plus des conditions effectivement rencontrées en salle d'opération. L'étude neuroanatomique fonctionnelle du processus hypnotique présente celui-ci comme un état modifié de conscience, durant lequel le contenu conscient consiste en une imagerie mentale floride et plurimodale. Ensuite, explorant la modulation de la perception douloureuse sous hypnose, nous y démontrons l'intervention du cortex cingulaire antérieur et la modification de sa connectivité fonctionnelle avec d'autres régions cérébrales.

Nos recherches, tant cliniques que fondamentales, nous ont convaincus des capacités intrinsèques du système nerveux central à lutter de manière efficace contre la douleur et le stress chirurgical. La poursuite de nos recherches a récemment montré l'avantage qu'il y a à utiliser ces nouvelles techniques analgésiques, plutôt que les moyens analgésiques pharmacologiques classiques utilisés en anesthésie générale.

PREMIERE PARTIE

**Contribution à l'utilisation de l'hypnose
en Anesthésie-Réanimation**

PRELIMINAIRES

La conscience : définition opérationnelle du clinicien

Il peut paraître curieux de faire précéder le texte d'une thèse d'Anesthésiologie d'un préliminaire sur la conscience. Son utilité apparaîtra rapidement à la lecture des chapitres suivants : la conscience s'y révélera un sujet central. Neuroscientifiques et philosophes discutent encore maintenant de la nature même de la conscience et ne s'accordent toujours pas sur sa définition. Notre intention n'est pas ici d'en fournir une mais plutôt de définir l'usage que nous ferons de ce mot dans notre travail. La conscience peut être définie comme une capacité de l'être humain à prendre connaissance, à chaque instant, de lui-même et de son environnement [James 1890]. Nous admettons comme hypothèse plausible que la conscience émerge d'un mode de fonctionnement particulier du cerveau [Crick 1994]. Cette hypothèse implique que les phénomènes conscients s'accompagnent de modifications de l'activité de populations neuronales, éventuellement détectables par nos moyens d'investigations.

Dans cette thèse, nous avons adopté la position qui sépare le niveau de conscience du contenu conscient. Le *niveau de conscience ou vigilance* est maintenu par les structures activatrices du tronc cérébral et du diencephale. Il traduit le niveau d'activation du télencéphale. Cliniquement, un sujet inconscient ne répond pas aux ordres simples. Par exemple, le coma ou le sommeil ou le coma pharmacologique (anesthésie générale) sont des états de vigilance amoindrie voire abolie. Nous verrons dans cette thèse que, dans l'état hypnotique, le sujet reste conscient car il garde la capacité de réagir aux suggestions de celui qui l'accompagne. Sa vigilance diminue quelque peu puisque l'aspect clinique du sujet en hypnose et la polysomnographie suggèrent une somnolence. Le *contenu conscient* comporte l'ensemble des perceptions, souvenirs, intentions et pensées que nous pouvons explicitement rapporter. C'est l'expérience subjective par excellence. Nous n'avons d'autre moyen de connaître le contenu conscient de l'autre qu'en lui demandant de nous le décrire. Toute la difficulté méthodologique réside dans la description de cette expérience à la première personne (non vérifiable) par des moyens scientifiques objectifs (à la troisième personne). Nous ne nous sommes pas encombrés ici de ces difficultés techniques et avons toujours considéré comme véridique la description faite par nos patients et nos sujets de leur expérience consciente en hypnose. Cette attitude était d'emblée justifiée par la description systématique par tous nos patients et tous nos sujets d'un contenu conscient très particulier, qui peut se décrire comme une imagerie mentale polymodale exceptionnellement vivace. Un autre argument nous poussait à croire nos patients et nos sujets : l'état hypnotique, qui s'accompagne d'une expérience personnelle si particulière, diminue aussi systématiquement et considérablement la perception douloureuse. Cette analgésie peut difficilement être mimée ou être obtenue par la contrainte ou par convention sociale et elle fait l'objet de cette thèse.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GENERALE : L'ANESTHESIE ET L'HYPNOSE

1.1. L'anesthésie

1.1.1. Bref rappel historique

L'Anesthésie s'est élevée d'une pratique empirique au rang d'une science : "l'Anesthésiologie".

Depuis l'origine des temps, une des préoccupations de l'Homme a été de soulager ou de supprimer la douleur. Il faut pourtant attendre le milieu du XIX^e siècle pour y parvenir de façon efficace, par la découverte de l'anesthésie générale attribuée classiquement à Crawford W. Long. Cependant, William Thomas Green Morton utilise officiellement et avec succès l'éther comme anesthésique dans un service de chirurgie au Massachusetts General Hospital de Boston le 16 octobre 1846 [Morton 1846, Degenshein et al. 1961].

La Bible, dans le livre de la Genèse, nous rapporte sûrement le plus vieux récit de l'anesthésie, "Dieu fit tomber un profond sommeil sur l'homme, prit une de ses côtes, referma la chair à sa place et créa la femme" (La Bible, Genèse, chapitre 2, verset 21-22).

L'homme a toujours pensé qu'il était nécessaire d'associer "perte de conscience" et acte chirurgical. Dans l'Antiquité, les Assyriens compriment les vaisseaux du cou pour rendre inconscient les jeunes garçons à circoncire, alors que la potion soporifique à base de mandragore leur est déjà familière [Thompson et al. 1924].

Des écrits égyptiens du XV^{ème} siècle avant Jésus-Christ révèlent que les Egyptiens utilisaient les propriétés narcotiques de la belladone, de la jusquiame et du pavot pour calmer la douleur. La Grèce Antique connaît les vertus somnifères de l'opium [Wedel 1682] et, la Chine, celles du haschich. Le père de la pharmacologie, *Dioscoride* (41-68 après J.-C.) chirurgien dans l'armée de Néron, rapporte plusieurs interventions chirurgicales pratiquées à Alexandrie grâce à la mandragore [Homer]. Au Moyen Age, *Nicolas de Salerne* fait inhaler des sucs soporifiques, pratique assimilée à de la sorcellerie. L'opium et ses dérivés et l'alcool restent alors les produits les plus utilisés. Dès le XVI^e siècle, *Ambroise Paré* remarque que la compression des nerfs entraîne une insensibilité. Plus tard, *Larrey*, à la suite de *Severino* note que le froid facilite les amputations. Vers 1540, *Valerius Cordus* synthétise l'huile douce du vitriol : "l'éther". *Paracelse* l'introduit en thérapeutique, comme calmant. Il faut pourtant attendre 1730 pour que *Sigmund Frobenius* prépare un liquide volatil et décrive les propriétés de l'éther.

Vésale pratique la première intubation trachéale chez l'animal en 1543. Il faut attendre plus de trois siècles pour voir cette technique associée à l'anesthésie générale par *Trendelenburg* en 1869 [Junker 1872] et *Meltzer et Peck* en 1910 [Meltzer 1910].

Du XVII^{ème} siècle jusqu'à la fin du XVIII^{ème} siècle, il y a très peu de recherches. *Joseph Priestley* ouvre une voie royale à l'anesthésie chirurgicale moderne en découvrant en 1771 l'oxygène et en 1774 le protoxyde d'azote (N₂O). Il décrit les propriétés analgésiques du N₂O et suggère son emploi dans des interventions chirurgicales.

La première application thérapeutique de l'éther par *Sir Thomas Beddoes* date de 1794: celui-ci préconise l'emploi des vapeurs d'éther sulfurique dans le traitement des douleurs thoraciques. En outre, il charge son élève *Humphrey Davy* d'étudier les propriétés chimiques et physiologiques du protoxyde d'azote. *Lavoisier*, après avoir pris connaissance de ces travaux et avec la collaboration du mathématicien *Laplace*, décrit le mécanisme de la respiration. Dès lors, la "thérapeutique par inhalation" s'instaure. Mais après plusieurs accidents mortels, le N₂O, ce "gaz hilarant", est abandonné. A la fin du XVIII^{ème} siècle, il est réhabilité en pratique anesthésique par *Paul Bert*, qui crée le mélange N₂O/O₂ en surpression. Mais à cause de la complexité des installations indispensables à sa délivrance, le protoxyde d'azote ne prend sa place véritable en anesthésie que vers 1930. Son utilisation persistera jusqu'à nos jours.

Thomas Green Morton utilise l'éther à la place du protoxyde d'azote en 1846 et établit le principe de l'anesthésie à l'éther. En 1847, *James Young Simpson*, à la recherche d'un produit plus facile à manier que l'éther, essaye le chloroforme, découvert par *Guthrie* en 1831. *Flourens* décrit ses propriétés.

Pendant un demi-siècle, l'anesthésie générale progresse plutôt par le perfectionnement des méthodes d'administration de l'éther et du chloroforme que par la découverte de nouveaux anesthésiques. Les premiers appareils d'anesthésie font leur apparition avec le N₂O : l'appareil de *Mac Kesson* aux Etats-Unis et celui d'*Ombredane* en France pour l'éther [Robinson 1946].

Il faut attendre le début du XX^{ème} siècle pour que d'autres produits apparaissent comme l'éthylène, l'éther vinylique, le trichloréthylène, le cyclopropane et les barbituriques. Après les anesthésiques volatils fluorés, les anesthésiques intraveineux non barbituriques tels que le diazépam, les neuroleptiques, la kétamine, le midazolam, le propofol, et les morphiniques de synthèse complètent l'arsenal pharmacologique de l'anesthésie moderne [Lee 1941, Hügin 1989].

Depuis 1942, le curare purifié permet une relaxation musculaire complète du patient et facilite la réalisation de l'acte chirurgical [Griffith et al. 1942, Gray et al. 1946]. Ces composés curarisants à durée d'action variable sont encore quotidiennement utilisés. En même temps que l'anesthésie générale progresse, les applications des anesthésiques locaux se multiplient également. Le premier anesthésique local est découvert en 1860; *Nieman* signale la perte de sensibilité de la langue après badigeonnage au moyen d'une décoction de feuilles d'*Erythroxylon Coca*. Mais, il faut un accident fortuit pour que, vingt-quatre ans plus tard, *Siegmund Freud* et *Karl Köller* démontrent l'anesthésie cornéenne [Köller 1884]. *Halsted* et *Hall*, injectant une solution de cocaïne dans le voisinage du nerf cubital, donnent naissance à l'anesthésie locale [Halsted 1885]. L'anesthésie rachidienne, suggérée par *Corning* de New-York en 1855 est réalisée par *Bier* en 1889 [Bier 1889].

A la fin du XIX^{ème} siècle, la cocaïne est le seul anesthésique local connu. A partir de la structure chimique de la cocaïne, *Fourneau* prépare en 1904 la stovaïne puis en 1905 *Einhorn*

détermine la structure chimique de la cocaïne et de la novocaïne. Les techniques d'anesthésie régionale les plus courantes sont décrites au début du XX^{ème} siècle. La cocaïne est remplacée d'abord par la benzocaïne en 1900 puis par la procaïne en 1905, suivie d'autres agents. La lidocaïne, l'anesthésique local encore le plus utilisé actuellement, n'est introduite qu'en 1944. Depuis cette époque, une série importante de dérivés de l'acide para-amino-benzoïque, de la quinoléine et du noyau tropane ont vu le jour : d'année en année, de nouveaux produits sortent des laboratoires de recherche. De plus, leurs champs d'application ne cessent de s'étendre. Après le blocage des filets nerveux et des ganglions sympathiques, la production et le perfectionnement de l'anesthésie extra-durale par *Sicard et Cathelin* marquent un pas décisif vers l'anesthésie loco-régionale [Cathelin 1901, Sicard 1901, Lund 1966].

L'adaptation de l'anesthésie aux impératifs chirurgicaux grandissants entraîne la création de nouveaux anesthésiques et de nouveaux appareils d'anesthésie permettant leur administration. Mais les réels progrès ne résident pas seulement dans ces acquisitions matérielles. L'évolution de l'anesthésie résulte plus de l'interprétation analytique de la pharmacologie et de la physiopathologie que de l'usage d'un appareillage compliqué.

1.1.2. Objectifs de l'anesthésie

"Placer le patient dans des conditions qui lui permettront de traverser, sans mal, les déséquilibres provoqués par une chirurgie de plus en plus extensive, compenser les perturbations respiratoires, les perturbations circulatoires, les conséquences métaboliques engendrées par le trauma : tel est devenu le but de l'anesthésiologie actuelle". Ces phrases, prononcées par le Professeur Marcel HANQUET lors de la leçon inaugurale de la Chaire d'Anesthésiologie de Liège, le 20 novembre 1967, restent toujours d'actualité.

Les techniques anesthésiques peuvent être classées en trois catégories :

- les techniques d'anesthésie générale (AG)
- les techniques d'anesthésie loco-régionale (ALR)
- les techniques de sédation intraveineuse.

Le choix de la technique d'anesthésie dépend de plusieurs facteurs : citons l'intervention diagnostique ou thérapeutique, l'état général du patient, les exigences du patient et du chirurgien ou d'un autre intervenant, la maîtrise par l'anesthésiste de ces différentes techniques. Pour mieux saisir l'utilité d'une nouvelle technique anesthésique, nous décrivons d'abord les avantages et les inconvénients des techniques anesthésiques en usage.

1.1.3. L'anesthésie générale

Le but initial de l'anesthésie est de donner au patient une analgésie suffisante pour permettre la réalisation d'un acte chirurgical ou médical invasif. Pour réaliser une anesthésie générale, l'anesthésiste administre des agents hypnotiques par voie intraveineuse ou par inhalation et modifie ainsi l'état de conscience et de vigilance de son patient. A ces hypnotiques sont souvent associés des analgésiques morphiniques et des curares, pour faciliter l'immobilité des patients.

Une analgésie permettant un acte chirurgical ou un acte médical invasif constitue le but initial de l'anesthésie. A l'exception des anesthésiques locaux, aucun agent pharmacologique n'est capable d'induire une telle analgésie, sans modifier l'état de vigilance et de conscience du patient. L'anesthésie permet au patient de supprimer les perceptions de son environnement. Notons cependant qu'un nombre croissant d'anesthésies générales sont réalisées pour des explorations diagnostiques où l'immobilité et l'inconscience sont recherchées. Citons entre autres les explorations en imagerie médicale chez l'enfant ou l'adulte agité, anxieux, ou souffrant de désordres mentaux. Les agents anesthésiques utilisés pour l'anesthésie générale se distinguent selon la présence ou non de propriétés analgésiques et selon leur mode d'administration. Deux voies d'administration sont utilisées : la voie intraveineuse et l'inhalation. Les agents anesthésiques agissent sur le système nerveux central (SNC), aux niveaux cellulaire et biochimique. Malheureusement, les mécanismes exacts de la perte de conscience induite et réversible restent encore inconnus. Un concept unique explique difficilement le coma par l'altération de la fonction de structures cérébrales spécifiques. Longtemps, on a invoqué une diminution de l'activité globale du cerveau. Cette hypothèse est concevable en cas d'administration de doses très élevées d'anesthésiques. Mais, différents niveaux d'inconscience peuvent exister qui n'impliquent pas nécessairement une dépression globale de l'activité du SNC. Ainsi, beaucoup de réflexes et de performances cognitives implicites peuvent rester intacts [Flohr 1995a]. Les agents anesthésiques interfèrent probablement avec le fonctionnement normal des circuits neuronaux, responsables de l'activité mentale consciente, de la représentation et de la perception de l'environnement. Actuellement, deux courants concernant les mécanismes d'action des anesthésiques généraux coexistent. L'hypothèse des années 80 [Janoff et al. 1981] : les agents anesthésiques lipophiles agiraient en infiltrant la membrane lipidique et en perturbant ainsi de façon mécanique la progression des potentiels d'action dans les neurones a été reprise et élaborée par Reis [Reis et al. 1999]. Elle ne fait pas intervenir des récepteurs spécifiques mais des modifications dans les canaux ioniques. Franks et Lieb proposent une action directe sur les protéines plutôt que sur les lipides [Franks et al. 1994]. Des études plus récentes par PET soutiennent l'hypothèse d'une action des anesthésiques (propofol) sur des régions cérébrales intervenant dans les phénomènes de conscience, vigilance (thalamus, précunéus, cunéus et région orbitofrontale) [Fiset et al. 1999]. Ainsi, un réseau neuronal serait plus spécifiquement ciblé par l'action des anesthésiques. Selon l'autre courant théorique, l'action des anesthésiques ferait intervenir des récepteurs du SNC et de la moëlle tels que récepteurs GABA [Buggy et al. 2000, Li et al. 2000], acétylcholine [Griffiths et al. 1994, Raines et al. 1995, Scheller et al. 1997], glutamate [Ratnakumari et al. 1998] ou NMDA [Flohr 1995b, Zou 1996]. Vu la complexité de la biochimie des systèmes synaptiques et de la neurotransmission, il serait probablement simpliste de croire que les anesthésiques agissent seulement par un seul mécanisme. Même si on ne connaît pas exactement les mécanismes d'action des produits administrés en cours de l'anesthésie générale, ceux-ci agissent non seulement au niveau du SNC, mais également au niveau spinal et au niveau périphérique. Enfin, l'emploi de curare peut s'avérer nécessaire pour obtenir la relaxation musculaire requise par certaines chirurgies ou manipulations.

L'anesthésie générale est progressivement devenue une pratique courante et sûre. Aussi, il y a une tendance à banaliser l'altération pharmacologique du fonctionnement cérébral responsable de la perte de conscience en l'assimilant à un sommeil : "..... et vous allez dormir pendant l'opération".

1.1.3.1 Avantages et inconvénients de l'anesthésie générale

Si l'anesthésie générale provoque une perte de conscience, elle modifie également profondément la régulation des grandes fonctions physiologiques de l'organisme. Pratiquement, tous les agents anesthésiques dépriment la commande ventilatoire. Ils inhibent le système orthosympathique avec, comme conséquence, une hypotension et une dépression cardiovasculaire plus ou moins importantes. La pratique de l'anesthésie nécessite donc de suppléer aux fonctions physiologiques transitoirement perturbées : la dépression de la commande ventilatoire implique, dès qu'elle est significative, un contrôle des voies aériennes supérieures (intubation endotrachéale, masque laryngé) et la mise en œuvre d'une ventilation contrôlée à l'aide d'un respirateur. Du fait des effets hémodynamiques et respiratoires des agents anesthésiques, une surveillance permanente de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle est nécessaire pour toute anesthésie. Elle est complétée par une surveillance continue de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée, et de la concentration des différents gaz (O₂, protoxyde d'azote, halogénés et CO₂) dans le circuit d'anesthésie.

En routine, la profondeur de l'anesthésie s'apprécie essentiellement par les variations des fonctions autonomes (pression artérielle et de fréquence cardiaque) même si de nouveaux appareillages, tels le Bi-spectral Index Bis[®] intégrant l'EEG de nos patients ou la mesure des potentiels évoqués auditifs, nous aident dans l'évaluation de la "profondeur" du coma pharmacologique [Johansen et al. 2000, Kalkman et al. 2002]. La correction des désordres occasionnés par l'anesthésie et la chirurgie implique la lutte contre l'hypothermie, la compensation des pertes hydro-électrolytiques et des pertes hémorragiques. Le réveil anesthésique est la conséquence de l'élimination des agents anesthésiques administrés, très variable d'un patient à l'autre. La reprise de l'autonomie respiratoire et de la conscience permettent un transfert des patients vers l'unité de surveillance post-anesthésie (USPA).

L'avantage de l'anesthésie générale est de permettre au patient de supporter une agression sévère et prolongée en restant plongé dans un coma pharmacologique contrôlé. L'anesthésie générale permet au chirurgien d'agir avec toute la précision requise sur un patient inconscient et immobile. Cela facilite évidemment le travail de l'équipe opératoire car le patient n'interfère en rien avec eux. Le "patient-sujet" devient momentanément "patient-objet" et ses fonctions vitales sont prises en charge par l'anesthésiste.

Il existe cependant un certain nombre de complications qui peuvent survenir en cours et après l'opération. Même si la mortalité directement liée au geste anesthésique est devenue relativement faible, de l'ordre de 5 pour 100.000 anesthésies en 1980 (enquête INSERM en France), la morbidité est quant à elle plus élevée. Nausées, vomissements, problèmes respiratoires, cardiovasculaires et une altération des performances psychomotrices surviennent fréquemment dans les premières heures postopératoires après une anesthésie générale. Leur

fréquence est directement liée à l'état général du patient, à ses antécédents médicaux et au type de chirurgie ou d'intervention réalisée. En plus, après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, certains patients rapportent une altération des fonctions supérieures : une sensation de fatigue persistante, une difficulté de concentration, des troubles de mémoire,

voire même trouble minime d'élocution [Newman et al. 1989, Nielson et al. 1990, O'Keeffe et al. 1994]. Ces problèmes persistent souvent longtemps après l'opération et sont décrits par les patients qui, devant subir une nouvelle intervention chirurgicale, craignent de revivre les mêmes perturbations ou d'aggraver leurs troubles mnésiques. Il est plutôt surprenant que la communauté médicale n'ait guère, jusqu'à présent, prêté attention à ce problème. La récupération des fonctions vitales après l'anesthésie (respiration, circulation, coordination sensitivomotrice) est parfaitement objectivable et surveillée par l'anesthésiste. Par contre, la récupération de l'ensemble des fonctions cognitives, comme la mémoire, l'attention, le raisonnement, la compréhension du langage, la planification des tâches complexes serait le témoin d'un réveil cognitif, qui s'effectuerait progressivement à l'insu de tous. Les personnes âgées souffrent particulièrement de ces dysfonctionnements cognitifs postopératoires [Bedford 1955, Gustafson et al. 1988, Houx et al. 1991]. Or, la conjonction du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre d'anesthésies (2.10⁶ en 1980 - 4,3.10⁶ en 1997 en France) [Clergue et al. 1999] accentue l'importance de ce problème qui doit attirer l'attention de la communauté médicale.

Le groupe ISPOCD (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) constitué de différentes équipes (anesthésistes, psychologues, bio-statisticiens) provenant de sept pays de la Communauté Economique Européenne a étudié ce phénomène chez des sujets âgés après une anesthésie générale pour une chirurgie non cardiaque. L'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires est de 26% à sept jours et de 10% à trois mois contre 3,4% et de 2,8 % respectivement à sept jours et à trois mois dans une population contrôle n'ayant pas subi de chirurgie [Moller et al. 1998]. Les causes de ces dysfonctions prolongées doivent encore être déterminées, puisque uniquement l'âge des patients opérés constitue un facteur de risque. Plusieurs facteurs de risque d'un problème cognitif précoce sont admis : durée opératoire, types de chirurgie, hypoxémie, hypotension peropératoire.

La recherche d'une technique d'anesthésie qui évite le coma pharmacologique tout en garantissant le confort du patient et du chirurgien paraît donc utile et justifiée.

1.1.4. L'anesthésie loco-régionale

Les techniques d'anesthésie loco-régionale bloquent la transmission des influx nociceptifs tout en préservant l'état de conscience.

Elles utilisent des anesthésiques locaux auxquels on peut ajouter des morphiniques ou des α_2 -agonistes. Ces produits peuvent être administrés au niveau périmédullaire, soit directement dans l'espace sous-arachnoïdien (technique de rachi-anesthésie), soit dans l'espace périuridural (technique d'anesthésie périuridurale). Les anesthésiques locaux peuvent aussi être injectés au

voisinage des plexus, des troncs nerveux, des nerfs ou, de façon plus distale, par infiltration. L'action des anesthésiques locaux ne s'exerce pas de façon spécifique sur un type de fibres nerveuses, ils interrompent la conduction non seulement au niveau des fibres sensitives, mais aussi au niveau des fibres sympathiques et motrices. Toutefois, un bloc sélectif, bloc sensitif sans bloc moteur, peut être obtenu en fonction de la dose d'anesthésique local utilisée et du site d'injection.

1.1.4.1 Avantages et inconvénients de l'anesthésie loco-régionale

Le grand avantage des techniques loco-régionales consiste à limiter l'anesthésie au territoire opéré sans affecter l'état de conscience du patient. L'anxiété éventuelle de celui-ci doit être apaisée par des techniques de communication et au besoin, par l'administration de médicaments anxiolytiques.

Parmi les inconvénients de l'anesthésie loco-régionale, signalons d'abord le bloc sympathique et ses répercussions hémodynamiques (hypotension, bradycardie) dont l'importance et la gravité varient selon la technique utilisée (bloc central ou bloc périphérique). D'autres complications de l'anesthésie loco-régionale dépendent de la technique et du matériel utilisés. Ainsi, on craindra plutôt des céphalées orthostatiques après rachianesthésie, des douleurs lombaires transitoires après anesthésie péridurale, ou un pneumothorax en cas de bloc du plexus brachial par voie sus-claviculaire. Enfin, les anesthésiques locaux peuvent induire des effets secondaires systémiques et/ou locaux. La marge de sécurité entre doses thérapeutiques, et doses toxiques après résorption intravasculaire ou injection intravasculaire accidentelle est relativement étroite. On décrit une toxicité neurologique (manifestations centrales : malaises, vertiges, troubles visuels, acouphènes, saveur métallique, nausées, bourdonnements d'oreilles, confusion, tremblements, nystagmus et convulsions, arrêt respiratoire) et une toxicité cardiovasculaire. Celle-ci s'exerce par un effet direct des anesthésiques locaux sur le cœur et les vaisseaux. Après l'hypotension, surviennent des troubles de conduction ventriculaire et enfin un collapsus cardio-vasculaire profond [Pollard 2002]. Une bonne connaissance de la pharmacocinétique des anesthésiques locaux et des doses thérapeutiques permet d'éviter ces complications dont le diagnostic précoce et le traitement immédiat requièrent une surveillance rigoureuse. Moyennant ces précautions, l'anesthésie loco-régionale peut être considérée comme une technique sûre et une alternative intéressante à l'anesthésie générale.

L'affinement de nos connaissances pharmacologiques et physiopathologiques et le perfectionnement du matériel d'anesthésie loco-régionale expliquent la popularité et le succès de l'anesthésie loco-régionale au cours de ces 15-20 dernières années (en moyenne 15 % des patients chirurgicaux sont opérés sous anesthésie loco-régionale au CHU de Liège).

L'anesthésie loco-régionale n'affecte pas la conscience des patients. Toutefois, les chirurgiens, mais également les anesthésistes, préfèrent des patients inconscients. Certains patients souhaitent "dormir" pendant la chirurgie. L'anesthésiste-réanimateur recourt alors à une sédation intraveineuse consciente voire inconsciente en administrant par voie intraveineuse des médicaments hypnotiques et anxiolytiques. Dans ce cas, il devient difficile d'évaluer l'influence de l'anesthésie loco-régionale sur la fonction cognitive postopératoire. Le recours

fréquent à une sédation intraveineuse peut, au moins partiellement, expliquer l'absence de différence entre anesthésie générale et loco-régionale rapportée dans plusieurs études en ce qui concerne l'incidence de dysfonction cognitive postopératoire prolongée [Riis et al. 1983, Chung et al. 1987, Ghoneim et al. 1988, Williams-Russo et al. 1995]. En outre, de nombreux problèmes méthodologiques peuvent être observés, ce qui complique l'interprétation des résultats de ces études : nombre réduit de patients, sensibilité modeste des tests cognitifs utilisés et, surtout, ignorance de l'effet d'apprentissage. Enfin, les résultats d'un test ne sont en général pas pondérés par ceux d'une population contrôlée appariée.

1.1.5. Sédation intraveineuse

Deux types de sédation intraveineuse, l'une consciente, l'autre inconsciente, peuvent être proposés aux patients. La sédation utilise des moyens médicamenteux ou non pour assurer le confort physique et psychique du patient, et faciliter les techniques de soins. Le choix de la technique, des drogues, de leur dose dépend de l'importance de l'analgésie et de l'anxiolyse demandées, du niveau de conscience requis et de la durée de la procédure. Les effets secondaires potentiels de ces médications, surtout la dépression respiratoire et le risque d'accumulation impliquent une bonne connaissance pharmacologique de ces drogues et des techniques de réanimation. Ces techniques de sédation, souvent présentées comme anodines, sont parfois délicates à réaliser.

Une des premières formes de sédation a été la "neuroleptanalgie", qui associe neuroleptiques et opiacés [De Castro et al. 1959]. La "neurolepsie", induite par les neuroleptiques, constitue un état de sédation motrice, d'indifférence psychique et de stabilisation neurovégétative. Elle n'entraîne pas nécessairement un véritable état de sommeil, mais un état dénommé en psychiatrie comme une "minéralisation". Le patient garde la possibilité d'obéir aux ordres simples. Cette technique utilisée en association avec une anesthésie locale permet de réaliser un certain nombre d'opérations chirurgicales plus invasives et plus lourdes que sous anesthésie locale seule. Cependant, en cas de procédures de longue durée, des réinjections fractionnées de médicaments peuvent entraîner leur accumulation et provoquer une dépression respiratoire accidentelle. De plus, l'agitation des patients lors des stimulations douloureuses et leur désorientation en cours et après la neuroleptanalgie ont motivé le remplacement progressif des neuroleptiques par les benzodiazépines. La "diazanalgie" associe un analgésique à une benzodiazépine. Selon les doses utilisées, on obtient une sédation vigile ou non vigile. La "diazanalgie" affecte peu le système cardiovasculaire et permet de maintenir le patient en ventilation spontanée. Toutefois, en cas de surdosage ou d'accumulation, les réflexes laryngés sont supprimés et la respiration est déprimée. Par ailleurs, une sédation consciente peut évoluer rapidement vers une sédation inconsciente avec un stade d'excitation, des mouvements désordonnés, ainsi qu'une exagération des réponses nociceptives [Bailey et al. 1990].

1.1.5.1. Avantages et inconvénients des sédations intraveineuses

Les sédations intraveineuses conscientes ont le grand avantage de préserver la conscience du patient, une ventilation adéquate et les réflexes laryngés. La collaboration du patient est parfaite. Cependant, le maintien de la conscience du patient en cours de chirurgie impose une prise en charge psychologique où les communications verbale et non verbale (les attitudes) de l'équipe opératoire jouent un rôle important. Le comportement rassurant et bienveillant de l'équipe opératoire facilite la gestion par le patient de l'anxiété, du stress et de la peur de la douleur, réaction naturelle face à la chirurgie [McCleane et al. 1990]. Cette empathie envers le patient contribue à sa détente et à son confort. Cette prise en charge utilise plusieurs techniques empiriques, telles que la relaxation [Cogan et al. 1981, Clum et al. 1982], le renforcement cognitif des facultés d'adaptation [Kaplan et al. 1983, Chaves et al. 1987] comme la *distraction imaginative* (qui permet d'ignorer la douleur par l'évocation d'images incompatibles avec celle-ci), la *transformation imaginative de la sensation douloureuse* en sensation moins désagréable (froid, picotements), le *détournement de l'attention* sur des événements extérieurs ou intérieurs et *l'induction d'émotions positives* [Zelman et al. 1991] (recréation d'un souvenir agréable [Bruehl et al. 1993]). Tout ceci constitue des outils de communication indispensables à la réalisation d'une technique de sédation consciente.

Les sédations inconscientes suppriment la conscience du patient mais le niveau analgésique reste insuffisant pour réaliser un acte chirurgical. La profondeur du coma pharmacologique est plus légère comparée à l'anesthésie générale car le patient réagit par un réflexe de retrait aux stimulations douloureuses. Elles sont fréquemment pratiquées soit en cas d'actes médicaux légèrement douloureux ou inconfortables, soit à la demande de patients qui ne veulent rien voir ni rien entendre ou encore pour convenance personnelle de l'équipe opératoire. En effet, ce type de sédation évite les contraintes de la prise en charge psychologique, considérée contraignante par certains. Cette attitude est favorisée par la tendance à minimiser les répercussions de l'induction d'une inconscience.

1.1.6. Intérêt de l'association de différentes techniques

Les anesthésies loco-régionales nécessitent rarement une sédation intraveineuse. Les techniques de communication permettent d'assurer le confort psychologique du patient sans devoir recourir à une sédation inconsciente. Régulièrement, les anesthésies loco-régionales, surtout périmédullaires, induisent une sédation par la désafférentation, par la résorption intraveineuse des médicaments utilisées et/ou par la distribution supraspinale des anesthésiques locaux ou des médicaments associées (opiacés, α_2 agonistes) [Pollock et al. 2000].

Les sédations intraveineuses conscientes assurent un confort suffisant aux patients devant subir des actes médicaux pénibles tout en évitant l'anesthésie générale. Les stimulations chirurgicales sont le plus souvent trop intenses pour être soulagées par une technique de sédation consciente seule. Dans ce cas, la sédation doit être associée à une anesthésie par infiltration locale du site opératoire.

En cas de chirurgie prolongée, de stimulations plus intenses et de zone opératoire étendue, l'anesthésiste peut être limité par le risque de toxicité des doses d'anesthésiques locaux et d'effets secondaires des sédatifs. Le recours à des techniques non médicamenteuses capables de potentialiser l'effet analgésique et anxiolytique des sédations tout en préservant l'état de conscience du patient apparaît séduisant. A la recherche d'une technique d'accompagnement du patient susceptible d'améliorer son confort, nous avons découvert l'association des techniques hypnotiques et de sédation consciente suite au passage dans notre service d'un anesthésiste suisse qui utilise l'hypnose seule chez les patients grands brûlés, pour permettre le changement de leurs pansements [Forster et al. 1987]. Nous avons alors décidé de combiner l'hypnose avec des sédations intraveineuses, d'abord en chirurgie plastique puis en chirurgie endocrine, abdominale, ORL, gynécologique, urologique et vasculaire. Cette technique, que nous avons dénommée "hypnosédation", est proposée pour des chirurgies où une anesthésie locale est réalisable mais insuffisante pour assurer le confort. Elle fait l'objet de cette thèse.

La combinaison de l'hypnosédation et de l'anesthésie locale s'est avérée efficace pour beaucoup de types de chirurgie et beaucoup de patients. Après un rappel historique de l'hypnose, nous décrirons notre expérience clinique de l'hypnosédation et les résultats d'études cliniques et fondamentales menées pour explorer les bénéfices et les mécanismes d'action de cette nouvelle approche anesthésique.

1.2. L'hypnose

1.2.1. Rappel historique

L'hypnotisme et les techniques de l'hypnose, quels que soient les noms qu'on leur donne, sont connus depuis l'Antiquité où ils sont intégrés au monde mystique et religieux, faisant intervenir des personnages surnaturels, d'essence divine ou diabolique.

Les débats concernant la nature de l'hypnose ont débuté à la fin du 18^{ème} siècle, lorsque *Franz Mesmer*, un médecin autrichien, a voulu donner une explication scientifique au phénomène hypnotique en ayant recours à la notion de "magnétisme animal". *Mesmer* et les partisans de la *théorie du fluide* expliquaient l'hypnose par un fluide physique (magnétique) circulant dans le corps du sujet magnétisé ou entre le sujet et l'hypnotiseur. Le *rapport* particulier qui s'établit entre le magnétiseur et son patient peut être considéré comme la principale découverte de *Mesmer* [Mesmer 1776]. C'est le marquis de Puységur qui fut le premier à comprendre la *nature psychologique* de ce rapport. Il rejeta la théorie pseudo-physique du fluide et eut l'intuition que des forces psychologiques inconnues étaient à l'œuvre [Puységur 1811]. Sa grande découverte fut celle du *sommeil magnétique* ou *somnambulisme artificiel* en 1784 (que Braid baptisa *hypnotisme* en 1843) [Braid 1843], état analogue à celui du somnambulisme spontané mais que l'on peut induire et auquel on peut mettre fin à volonté.

Un siècle plus tard, *Charcot*, le chef de file de "l'école de la Salpêtrière", a présenté l'hypnose comme un symptôme de l'hystérie et l'a classée parmi les perturbations d'ordre neurologiques

[Charcot 1882]. Son opinion fut contestée par "l'école de Nancy", représentée par *Liébeault* et *Bernheim*, qui prétendaient que l'hypnose était uniquement le résultat de la suggestion. Les tenants de cette école insistent sur le fait que tous les êtres normaux sont susceptibles d'être mis en état d'hypnose à des degrés de profondeur différents [Bernheim 1884]. Pour eux, le fait d'être hypnotisable n'avait pas de lien avec un état hystérique. Même si *Bernheim* emporta facilement le débat, l'hypnose continua - et continue - d'être un sujet de controverse.

En parallèle, un Professeur liégeois, *Joseph Delboeuf*, a joué un rôle central dans l'histoire des savoirs sur le psychisme. Ses travaux, tombés dans l'oubli, ont récemment été remis en valeur par *Duyckaerts* [Duyckaerts 1992]. Vers 1880, *Joseph Delboeuf*, alors connu en Europe pour ses travaux sur les nouvelles géométries [Delboeuf 1860, 1875] et sur la philosophie [Delboeuf 1882, 1891], rend visite au célèbre *Charcot* à la Salpêtrière et prend part, de façon décisive, au débat sur l'hypnose. Pour lui, l'hypnose constitue un moyen privilégié d'étudier l'influence de l'esprit sur le corps. Ses observations l'amènent à étudier la théorie d'un déplacement dans la localisation du pouvoir en jeu dans l'hypnose. Ce que ce déplacement révèle ou active ne serait pas tant la puissance d'un être humain sur un autre que celle de l'esprit sur le corps [Delboeuf 1886].

En cette fin de XIX^{ème} siècle, l'hypnose est un sujet à la mode auquel de nombreux esprits éminents s'intéressent. En 1890, *William James* inclut un chapitre sur l'hypnose dans son ouvrage classique *Principle of Psychology* [James 1890]. Un peu plus tard, *Wilhelm Wundt*, souvent considéré comme le père de la psychologie expérimentale moderne, a écrit un ouvrage sur l'hypnotisme [Wundt 1912]. A Vienne, *Freud* et *Breuer* ont utilisé l'hypnose pour le traitement de l'hystérie. Leurs résultats furent décrits dans leur ouvrage classique *Etudes sur l'Hystérie* [Breuer et al. 1895]. Cependant, lorsque le livre paraît, *Freud* a déjà rejeté l'hypnose et l'a remplacée par la technique des associations libres et par la psychanalyse. Après la mort de *Charcot*, l'hypnose ne survivra guère en France. N'étant plus combattue, l'hypnose fera l'objet d'un désintérêt et d'un abandon progressif. Seul *Pierre Janet* continuera à l'étudier et à la défendre. Il a largement contribué au développement de la théorie de la dissociation de la personnalité, considérée comme étant un des aspects fondamentaux de l'hypnose. A cet égard, on peut le considérer comme le père de la théorie de la dissociation [Janet 1904]. Néanmoins, ses travaux n'eurent que peu d'écho dans le monde médical. Au début, du 20^{ème} siècle, l'hypnose tombe progressivement en oubli en France, son déclin étant accéléré par l'apparition et le développement de la psychanalyse même si *Léon Chertok* se dépense sans compter pour faire reconnaître que cette pratique étrange qu'est l'hypnose, loin d'avoir été expliquée par la psychanalyse, pose des questions qui sont autant de défis fondamentaux à tous ceux que le psychisme humain intéresse [Chertok et al. 1990].

A l'étranger, ce déclin fut moins net. Après la première guerre mondiale, l'hypnose continua d'être étudiée en Union Soviétique par *Pavlov* et *Bechterev*, qui la considéraient comme un mécanisme physiologique de défense. Pour eux, l'hypnose représentait un état intermédiaire entre la veille et le sommeil : le sommeil partiel [Pavlov 1953]. De nombreuses recherches ont également été effectuées en Allemagne, parmi lesquelles il faut citer celle de *Kretschmer* [Kretschmer 1963]. En Angleterre, *McDougall* [McDougall 1926] s'est servi de l'hypnose pour soigner des soldats qui revenaient du front et souffraient de chocs psychologiques. Aux

Etat-Unis, *Clark Hull*, célèbre psychologue behavioriste, s'est appliqué à étudier la suggestibilité [Hull 1933]. Après la Seconde Guerre Mondiale, un nombre croissant de psychiatres, tel Milton H. Erickson [Erickson et al. 1976], et de psychologues cliniciens se sont tournés vers l'hypnose pour les applications qui les concernaient spécifiquement. Des sociétés se sont créées ainsi que des revues publiant les recherches expérimentales et cliniques de leurs adhérents. A cette époque, l'hypnose est en pleine phase de réhabilitation. Elle fut finalement reconnue par la *British Medical Association* en 1955 puis par l'*American Medical Association* en 1958.

Les premières recherches expérimentales datent des années 30 [Hull 1933], mais il faudra attendre la fin des années 50 pour que, sous l'impulsion de E.R. Hilgard et de A. Weitzenhoffer, ces recherches prennent un véritable essor. Ces auteurs mettent au point des échelles d'hypnotisabilité standardisées [Weitzenhoffer et al. 1959, 1962, 1963], créant ainsi la base objective de départ de la recherche contemporaine. Les travaux entrepris à partir de ce moment, outre leur référence aux échelles de susceptibilité hypnotique, verront, pour la plupart, s'opposer les auteurs dans une controverse portant sur la réalité de l'existence d'un état hypnotique.

1.2.2. Définition du processus hypnotique

Etymologiquement, hypnose qui dérive de "υπνοζ" "sommeil", se dit aussi d'un engourdissement profond et, par image, de la mort; *Hypnos est le frère de Thanatos* [Chantraine 1984].

Le "Petit Robert" définit l'hypnose comme "Sommeil provoqué par des manœuvres spéciales, ou des médicaments hypnotiques" ou par analogie "*Etat d'engourdissement ou d'abolition de la volonté*" [Robert 1983]. Le "Larousse Illustré" en dit ceci (*du grec "υπνειν", endormir*) : **1. Etat de sommeil artificiel provoqué par suggestion. 2. Technique de suggestion propre à provoquer cet état; utilisation de cette technique (notamment à des fins thérapeutiques)** [Larousse 2002]. Ces exemples font une analogie entre **sommeil** et hypnose. Par contre, une version du "Larousse Grand Format", la définit comme un **état de conscience** : "*n. f. (du gr. Hupnoûn, endormir). Etat de conscience particulier entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion*" [Larousse 1998].

Cependant, il est actuellement prouvé par des enregistrements électroencéphalographiques [Gorton 1949] que l'hypnose n'est pas un état de sommeil et la définition de sommeil artificiel n'est pas encore défini en neurologie.

La définition qu'en donnait la Commission de la *British Medical Association* en 1955 [BMA 1955] était la suivante : l'hypnose est "un état passager d'attention modifiée chez le sujet, état qui peut être produit par une autre personne et dans lequel divers phénomènes peuvent apparaître spontanément ou en réponse à des stimuli verbaux ou autres. Ces phénomènes comprennent un changement dans la conscience et la mémoire, une susceptibilité accrue à la suggestion et l'apparition chez le sujet de réponses et d'idées qui ne lui sont pas familières dans son état d'esprit habituel. En outre, des phénomènes comme l'anesthésie, la paralysie, la

rigidité musculaire et des modifications vaso-motrices peuvent être, dans l'état hypnotique, produits et supprimés". Erickson [Erickson et al. 1976] quant à lui décrit l'hypnose comme étant un phénomène naturel et banal de concentration mentale, une focalisation durant laquelle les facultés de l'esprit du sujet sont accaparées par un train de pensées, le sujet devenant indifférent à toute autre considération. L'individu demeure donc vigilant, concentré, et collaborant. Erickson ajoute qu'il n'y a pas d'expérience standard de l'état hypnotique puisque les réactions du sujet dépendent de nombreux apprentissages effectués antérieurement ainsi que de ses attentes et de sa motivation.

Atkinson [Atkinson et al. 1987], dans son *Introduction à la Psychologie*, propose la définition de Kihlstrom : "On peut définir l'hypnose comme une interaction sociale dans laquelle une personne (appelée sujet) répond aux suggestions qui lui sont faites par une autre personne (appelée hypnotiseur) en vue de produire des expériences comportant des altérations de la perception, de la mémoire et de l'action volontaire. Dans le cas classique, ces expériences et les comportements qui les accompagnent sont associés à une conviction subjective se situant aux limites du délire et à une participation involontaire presque apparentée à la compulsion" [Kihlstrom 1985].

En France, Léon Chertok, dans sa définition de l'hypnose, s'inscrit dans une perspective résolument étatiste. Il s'inspire des travaux de Georges Lapassade qui définit les états modifiés de conscience comme des expériences au cours desquelles le sujet a l'impression que le fonctionnement habituel de sa conscience se dérègle et qu'il vit un autre rapport au monde, à lui-même, à son corps, à son identité [Lapassade 1993]. Pour Chertok, l'hypnose n'est pas une perturbation du psychisme individuel, mais plutôt le résultat d'une perturbation des rapports du sujet avec l'environnement.

Un large consensus existe pour considérer que la potentialité hypnotique de l'homme s'enracine, biologiquement, dans le vaste ensemble de phénomènes éthologiques décrits par A. Demaret et appelé "hypnose animale" [Demaret 1984]. François Duyckaerts [Duyckaerts 1993] propose une autre réflexion intéressante à propos de l'hypnose où, selon lui, la conscience sous hypnose change de statut ou de régime. Elle ne fait plus corps avec ce mélange de logique et de rhétorique qu'il appelle le mental. La distinction entre mental et psychique est capitale pour la compréhension de l'état de conscience très spécifique induit par l'hypnose. Tout objet, toute idée ou tout souvenir qu'on ravive dans le champ de conscience n'agit plus que par sa seule présence. La conscience fait corps avec le psychique. Pour François Duyckaerts, si nous arrivons à saisir la différence qu'il y a entre d'une part, le mental : jeu, lieu de transformations et, d'autre part, le psychique : modulation de notre relation au monde par les souvenirs bruts, non travaillés, de notre sensibilité, nous pouvons admettre et commencer à comprendre la différence des états de la conscience selon que celle-ci fait corps avec notre vie mentale ou avec notre vie psychologique. Cette réflexion de François Duyckaerts sur l'hypnose ouvre la porte à de multiples interrogations et invite à de nouvelles recherches.

Nous ne multiplierons pas les exemples. Aucune des définitions proposées n'est en effet satisfaisante, chacune étant fonction de l'idée que son auteur se fait de la nature du phénomène hypnotique.

La théorie du processus d'hypnose divise les spécialistes actuels en deux courants théoriques : les *étatistes* et les *anti-étatistes*.

A l'instar d'Ernest Hilgard, qui a renouvelé la psychologie expérimentale de l'hypnose à partir de 1960, les étatistes considèrent l'hypnose comme un état particulier du cerveau, irréductible au sommeil et à la veille, caractérisé par un fonctionnement mental original dans lequel les fonctions supérieures (jugement, raisonnement, volonté) sont provisoirement mises hors circuit [Hilgard 1965, Laurence 1997, Price 2000]. Les anti-étatistes se réclament d'une tradition sceptique déjà ancienne remontant au moins au temps du psychologue social Sarbin [Sarbin et al. 1972] et relayée, plus récemment, par des chercheurs tels que Théodor Xenophon Barber [Barber 1972], Nicolas Spanos [Spanos 1986], Ken Bowers [Bowers 1966], John Chaves [Chaves 1997], John Kihlstrom [Kihlstrom 1997], ou Irving Kirsch [Kirsch et al. 1998]. Ces psychologues, qui qualifient volontiers leur orientation de "psycho-sociale", "comportementale-cognitive" ou "socio-cognitive", estiment que l'hypnose ne se différencie en rien de l'état de veille normale. Pour eux, le sentiment subjectif de modification de l'état de conscience n'est qu'une illusion que les sujets développent du fait de leur adhésion aux représentations sociales et aux mythes populaires de l'hypnose. Cette opposition entre étatistes et socio-cognitivistes constitue le point d'aboutissement provisoire de la querelle commencée en 1884 entre Charcot et Bernheim.

Les étatistes actuels, descendants lointains de Charcot, ont renoncé à l'idée d'une nature pathologique de l'hypnose (hystérie). Ils pensent que l'hypnose induit des modifications objectivables de la physiologie cérébrale et que ces modifications requièrent une aptitude particulière du sujet. Les anti-étatistes modernes perpétuent les théories de Bernheim. Toutefois, ils n'identifient plus l'hypnose à un état de sommeil naturel, cette thèse étant écartée par des études électroencéphalographiques depuis plus de cinquante ans [Gorton 1949]. De ce fait, ils définissent l'hypnose comme un état de veille, sans caractéristiques spéciales en dehors de celles créées par la suggestibilité. L'évolution des théories fait qu'aujourd'hui les héritiers de Charcot et de Bernheim s'accordent sur l'importance de la suggestion. Toutefois, les étatistes pensent que les phénomènes de suggestion ne peuvent se produire complètement que dans un état psychophysiologique particulier, différent de la vigilance ordinaire et dont la propriété principale, mais non la seule, est d'augmenter la suggestibilité. Les anti-étatistes, quant à eux, considèrent au contraire que le mythe de l'hypnose est une prédiction créatrice : les sujets qui croient être dans cet état spécial, pensent être de ce fait suggestibles et, comme en matière de suggestibilité, croire c'est être, ils le deviennent réellement.

La suggestion s'accomplit en deux étapes successives. Tout d'abord, l'acceptation de l'idée qui la transforme en suggestion nécessite une attitude du psychisme que Bernheim appelle la crédibilité, c'est-à-dire la forme normale d'une tendance à croire dont l'excès porte le nom de crédulité. La crédibilité est augmentée par "certains états d'âmes" : foi religieuse, passions, vives, amour, colère, haine. La deuxième manière d'amplifier la crédibilité consiste à faire croire à l'efficacité d'un médicament ou d'un procédé thérapeutique normalement inactif, mais qui devient efficace en raison de la croyance du patient en son efficacité, conceptualisation de ce qu'on appelle maintenant l'effet placebo. Enfin, l'accomplissement de la suggestion

nécessite l'idéodynamisme, notion selon laquelle les idées ne sont pas de simples tableaux mais des incitations à l'action. Ces idées sont animées d'une énergie propre qui pousse le sujet à la réalisation et à la concrétisation de ses pensées. Penser n'est pas une pure contemplation, mais devient une ébauche de comportement ou d'action. En application de ce principe, les idées communiquées à un sujet tendent à se réaliser sous forme de perception ou d'émotion. Ce principe s'applique dès qu'une idée est acceptée par le cerveau, quelle que soit la source de suggestion ou que la suggestion soit volontaire ou non. Les deux ingrédients de la suggestibilité, la crédivité et l'idéodynamisme, sont normalement atténués par les fonctions supérieures du cerveau, l'attention, le jugement, le raisonnement et la volonté. Les idées sont le plus souvent examinées avant d'être acceptées. Mais ce contrôle et cette inhibition dépendent du niveau de vigilance : complets chez le sujet éveillé, ils disparaissent chez le sujet endormi. La somnolence et le sommeil inhibent les contrôles, atténuent les fonctions d'examen et de critique, ils augmentent la crédivité et diminuent le contrôle volontaire du phénomène idéodynamique. Ainsi, pendant certains moments de somnolence et au cours du sommeil spontané, les idées qui surgissent sont admises sans critique, quelles que soient leur source et leur vraisemblance : la crédivité est à son maximum. Leur réalisation idéodynamique ne connaît aucun obstacle dans les registres sensoriel, sensitif, affectif et organique. Il s'ensuit des hallucinations caractéristiques du rêve, qui transforment les images mentales en perceptions. Ainsi, le processus hypnotique fait appel à cette capacité extraordinaire du cerveau, c'est probablement pour cela que l'hypnose a été utilisée en milieu médical à des fins thérapeutiques.

1.2.3. Utilisation des techniques hypnotiques

1.2.3.1. En chirurgie

Récamier serait le premier, en 1821, à avoir pratiqué une ablation d'un sein avec, comme seul moyen anesthésique, une procédure hypnotique. Il est surprenant qu'on ait accordé si peu d'attention à une découverte qui aurait pu éviter tant de souffrance, la chirurgie à cette époque se pratiquant "à vif". Un chirurgien anglais, John Elliotson [Elliotson 1843], publie un compte rendu d'interventions chirurgicales réalisées sans douleur sur des malades en état de sommeil "artificiel". Il se plaint de rencontrer une vive opposition de la part de la "Royal Medical and Surgical Society". Presque simultanément, un autre chirurgien anglais, Esdaile, qui exerçait aux Indes, rapporte 345 interventions chirurgicales importantes réalisées avec le seul recours à l'anesthésie "magnétique" [Esdaile 1847]. Cette technique réduit le taux de mortalité de 40 % à 5 %. Lui aussi se heurte au scepticisme et à l'hostilité. Par ailleurs, les mesmériens recourent volontiers au sommeil hypnotique pour soulager des souffrances physiques : névralgies, migraines, goutte, rhumatisme. A la même époque, à Manchester, James Braid, un chirurgien écossais, donne à ce soi-disant sommeil le nom "d'hypnotisme". Même si l'hypnotisme est contesté par les Facultés et les Académies, il apporte un précieux atout aux chirurgiens désireux d'opérer sans faire souffrir. Mais, à cette époque, la découverte du protoxyde d'azote et de l'éther fait tomber l'hypnose dans l'oubli et introduit l'anesthésie chimique [Robinson

1946]. L'utilisation des techniques hypnotiques en médecine est très ancienne [Elliotson 1843, Gauld 1992, Pinnell et al. 2000]. Elles ont été proposées en préparation à la chirurgie maxillo-faciale et plastique, cardiaque, ophtalmologique [John et al. 1983, Evans et al. 1990, Rapkin et al. 1991, Greenleaf et al. 1992, Blankfield et al. 1995, Kessler et al. 1996, Ashton et al. 1997, Enqvist et al. 1997], ainsi qu'en chirurgie pédiatrique [Lambert 1996]. La majorité de ces études utilisent des suggestions hypnotiques préopératoires afin d'obtenir un bénéfice post-opératoire : diminution de l'anxiété, de la consommation d'analgésiques postopératoires [Hart 1980, John et al. 1983, Evans et al. 1990, Rapkin et al. 1991, Greenleaf et al. 1992, Blankfield et al. 1995, Kessler et al. 1996, Ashton et al. 1997, Enqvist et al. 1997], de la durée d'hospitalisation [Rapkin et al. 1991], et de l'incidence de nausées/vomissements postopératoires [Enqvist et al. 1997]. L'exposition peropératoire de patients sous anesthésie générale à des enregistrements de suggestions hypnotiques sur bande magnétique produit également des effets bénéfiques [Enqvist 1991, Enqvist et al. 1995].

L'utilisation peropératoires des techniques hypnotiques pour la chirurgie plastique a déjà été décrite par K. Tucker et Virnelli en 1985 [Tucker et al. 1985]. Depuis 1976, cette équipe utilise l'hypnose en association avec une infiltration d'anesthésique local sans sédation intraveineuse. Leur publication décrit 3 cas et discute les avantages de cette association. Lu et al en 1996 [Lu et al. 1996] décrivent une série de 17 patients subissant des soins dentaires sous hypnose associée à une anesthésie locale et une sédation. Peu de renseignements sont communiqués concernant la sédation et les doses utilisées. Cette approche permet de diminuer l'anxiété des patients et d'améliorer les conditions chirurgicales. Cependant, l'administration de drogues sédatives par voie intraveineuse ou intramusculaire par des non-anesthésistes (chirurgiens ou dentistes) reste discutable et peut être grevée d'une morbidité et d'une mortalité élevées [Cooper et al. 1978, Holland 1984, Runciman 1993, Williamson et al. 1993, Runciman 1996, Davis 1999].

1.2.3.2. *En psychothérapie*

Tout d'abord, l'hypnose ne doit pas être considérée comme un traitement en soi, mais plutôt comme une technique thérapeutique, un outil que psychologues, psychiatres et médecins peuvent utiliser en association avec d'autres approches psychothérapeutiques dans la prise en charge de problèmes psychologiques (anxiété, phobies, dépression, addictions, ...) ou psychosomatiques (problème de peau, ulcère, asthme, ...) [Nardone et al. 1993]. L'utilisation des techniques de communication issues de l'hypnose constitue un enrichissement de la relation thérapeutique mais, comme dans beaucoup d'approches psychothérapeutiques, la technique seule ne suffit pas, il faut le savoir-faire du thérapeute. En ce sens, l'approche psychothérapeutique suppose l'implication immédiate du thérapeute, non seulement dans la construction d'une stratégie, mais également dans la dimension émotionnelle qui accompagne le processus de changement dans lequel le patient s'engage progressivement.

CHAPITRE 2

NOUVELLE TECHNIQUE D'ANESTHESIE : L'HYPNOSEDATION

2.1. Introduction

Les progrès et les innovations de l'anesthésie-réanimation et de la chirurgie visent à réduire la morbidité péri-opératoire, la durée d'hospitalisation et, par voie de conséquence, le coût des Soins de Santé. C'est dans cette philosophie que s'inscrit le développement de l'hypnosédation, technique anesthésique combinant l'hypnose à une sédation consciente intraveineuse. Cette approche a d'abord été introduite par notre équipe en 1992 dans le secteur de la chirurgie plastique où beaucoup d'opérations sont réalisées sous anesthésie locale. Les chirurgiens réclament souvent une sédation intraveineuse, afin que le patient soit calme, immobile et jouisse d'un confort optimal. Cependant, la durée de ces interventions et les stimulations douloureuses intermittentes compliquent la prise en charge du patient. L'accumulation des drogues sédatives peut entraîner une agitation, une perte de la collaboration du patient et, progressivement, évoluer vers une dépression respiratoire [Baker et al. 1988, Bailey et al. 1990, Arrowsmith et al. 1991, Rockville 1992].

La recherche de techniques d'accompagnement non médicamenteuses et l'expérience de l'utilisation de l'hypnose rapportée par Alain Forster de Genève chez les patients grands brûlés [Forster et al. 1987], nous incitèrent à associer l'hypnose aux techniques de sédation consciente en chirurgie.

Bien que l'hypnose fût utilisée dès 1821 en chirurgie et malgré l'essor qu'elle prit en psychothérapie, son extension à la chirurgie est restée limitée à des applications anecdotiques en période peropératoire et occasionnelles comme technique pré- ou postopératoire [Holroyd 1996, Montgomery et al. 2000, Pinnell et al. 2000]. Plusieurs éléments expliquent cette réticence. Tout d'abord, la représentation sociale de l'hypnose reste piégée par des modèles de fascination découlant d'un rapport de force interindividuel, celui du sorcier et du thaumaturge [Michaux 1993]. Ensuite, pendant longtemps, l'absence de critères indépendants attestant de la réalité d'un état hypnotique nuisait à la médicalisation de l'hypnose. Enfin, la banalisation du coma pharmacologique, la facilité et la rapidité d'exécution d'une telle technique bien maîtrisée par les anesthésistes-réanimateurs n'incitent pas à la recherche d'une nouvelle technique, nécessitant une implication personnelle plus importante.

La décision de recourir à l'hypnosédation plutôt qu'à la sédation intraveineuse seule ou l'anesthésie générale doit, dès lors, mettre en balance les bénéfices per- et postopératoires potentiels et les conséquences pour les équipes. L'anesthésiste doit non seulement expliquer la technique aux patients et obtenir leur collaboration, mais également compter sur la collaboration des chirurgiens, infirmiers et infirmières impliqués. L'approche relationnelle avec le patient et l'équipe chirurgicale doit être modifiée.

Au Centre Hospitalier Universitaire de Liège, l'hypnosédation a été introduite en chirurgie plastique dès 1992 et en chirurgie endocrinienne dès 1994. Actuellement, plus de 3500 patients ont eu recours à cette technique anesthésique pour la chirurgie. Très rapidement, nous avons observé des avantages per et postopératoires. Les énumérer et comprendre les mécanismes d'action de l'hypnosédation nous paraît important.

2.2. Description de la technique d'hypnosédation

La première grande modification imposée par la technique d'hypnosédation réside dans la personnalisation et l'intensification de la relation patient-anesthésiste. La relation de confiance, instaurée avant l'opération, est prolongée pendant et après la chirurgie. Notre attitude et notre relation sont adaptées aux besoins du patient tout au long de ces 3 périodes. La technique d'hypnosédation exige également une *collaboration étroite* entre chirurgiens, anesthésistes, infirmier(e)s et patients.

En effet, le chirurgien, lors de la consultation préopératoire, propose cette technique anesthésique. Plusieurs paramètres interviennent dans le choix de la technique : possibilité de réaliser le geste opératoire sous anesthésie locale, les quantités d'anesthésiques locaux probablement nécessaires pour l'infiltration, sa propre expérience chirurgicale et sa motivation à travailler avec un patient conscient et les souhaits du patient. Ensuite, le patient rencontre l'anesthésiste lors de sa visite pré-anesthésique. Cette visite commence par une anamnèse médico-chirurgicale, un examen clinique et la programmation d'explorations préopératoires en fonction des antécédents des patients. L'anesthésiste-réanimateur présente ensuite au patient l'état d'hypnose comme étant un "état de focalisation de l'attention" permettant au patient de s'extraire de la réalité chirurgicale et de s'évader dans ses propres vécus agréables. L'accent est mis sur la participation active du patient : c'est lui qui se place dans cet état, en aucun cas il ne se soumet à la volonté de l'anesthésiste. Dès lors, une collaboration avec l'anesthésiste est indispensable afin que celui-ci puisse créer les conditions favorables à l'instauration de l'état d'hypnose par le patient. La motivation et la confiance du patient dans l'équipe opératoire jouent donc un rôle important. Le patient est informé de l'administration de très faibles quantités d'anxiolytiques et d'analgésiques en fonction des besoins et de l'infiltration de la région opératoire avec un anesthésique local.

Les contre-indications aux techniques d'hypnosédation sont peu nombreuses : la surdité, atteinte cognitive sévère (ex : démence, arriération mentale, ...) ou de graves problèmes psychiatriques, une allergie aux anesthésiques locaux ou un décubitus dorsal impossible. Dans notre expérience, ceci ne représente que 4 patients. Aucun test d'hypnotisabilité ou d'essai à blanc n'est réalisé avant la chirurgie. Eclairé par ces informations, le patient choisit la technique d'anesthésie. Dans la majorité des cas, le patient entre à l'hôpital le jour même de l'intervention chirurgicale. Un jeûne préopératoire de 6 heures est exigé. Dès son arrivée, il reçoit 0,25 mg ou 0,5mg d'alprazolam (Xanax®), par la bouche, afin de faciliter l'attente de la chirurgie. En salle d'opération, un abord veineux est mis en place pour assurer l'administration

des médications nécessaires à la sédation et permettre le traitement de tout incident péri-opératoire.

Le patient fait l'objet d'une surveillance cardiaque et respiratoire classique (ECG, PA, SpO₂, fréquence respiratoire). Il est invité à choisir un ou des événements agréables qu'il souhaiterait revivre en cours de chirurgie. Quelques précisions concernant ce souvenir et la préférence sensorielle du patient (visuelle, auditive ou kinesthésique) permettent à l'anesthésiste d'adapter l'accompagnement du patient. Une fois le patient installé pour l'opération, l'induction hypnotique peut commencer. Cette induction comprend successivement une fixation du regard, la fermeture des yeux, une relaxation musculaire progressive, et l'accompagnement dans le vécu agréable. Le patient se focalise sur lui-même et entre dans l'état hypnotique. L'induction hypnotique dure 5 à 10 minutes. Après cette induction, l'anesthésiste commence la sédation intraveineuse consciente : actuellement, administration de bolus de 0,25 - 0,5 mg de midazolam (Dormicum®) IV, associés à une perfusion continue 0,02 à 0,08 µg/kg/min de remifentanyl (Ultiva®) ou, antérieurement, alfentanil (Rapifen®) en boli de 100 µg.

La désinfection de la région opératoire puis la pose des champs opératoires sont réalisées de la manière classique. Le chirurgien infiltre le site opératoire par un mélange de prilocaïne 2 % adrénalinée 1:200000 (Citanest, Adréraline®) et bupivacaïne 0.5 % adrénalinée 1:200000 (Marcaïne®) parfois dilué avec du sérum physiologique, en cas de besoin de volumes plus importants de solution d'anesthésique local (par exemple pour la chirurgie du sein).

L'anesthésiste reste près de son patient, lui parle, afin de l'accompagner et d'entretenir l'état hypnotique tout en surveillant constamment les paramètres vitaux. L'observation attentive du patient permet de déceler immédiatement tout signe d'inconfort, d'adapter la sédation consciente et d'inviter, en cas de besoin, le chirurgien à réinjecter l'anesthésique local au niveau du site opératoire. Une ambiance musicale "relaxante" aide le patient à se focaliser sur son vécu agréable et permet à l'anesthésiste de diminuer son débit de paroles. Un isolement sensoriel relatif est nécessaire au patient en cours de chirurgie (abaissement des volumes sonores du monitoring, des alarmes et des sonneries téléphoniques, conversation chuchotée). Cette ambiance calme et détendue est, par ailleurs, d'après l'équipe opératoire, profitable à une meilleure concentration sur le travail à réaliser. Cette équipe doit être soudée en vue d'un objectif commun : le bien-être du patient. Les gestes du chirurgien doivent être doux et précis. L'anesthésiste, tout en tenant compte des besoins du chirurgien, est aussi très attentif à ceux du patient. L'équipe infirmière anticipe les besoins des différents intervenants et cela dans un calme relatif. En fin d'intervention, le patient en est informé et invité à sortir de l'état d'hypnose. Le patient retourne directement dans sa chambre sauf en cas de chirurgie cervicale où il est observé, une heure durant, en salle de réveil (risque hémorragique potentiel). Dès le retour en salle d'hospitalisation, le patient peut boire, manger et se lever rapidement.

Le tableau I résume les différentes interventions réalisées couramment dans notre centre sous anesthésie locale et hypnosédation. La liste d'opérations réalisables sous hypnosédation peut certainement être allongée : chirurgie vasculaire périphérique; urologie, ophtalmologie, gynécologie.

Tableau I : Différents types de chirurgies réalisées sous anesthésie locale et hypnosédation dans notre institution

Chirurgie mineure	Chirurgie majeure
- correction cicatrices	- lobectomie thyroïdienne
- extraction de dents de sagesse	- thyroïdectomie totale
- correction d'oreilles décollées	- parathyroïdectomie
- turbinoplastie - septoplastie	- prothèses mammaires
- réduction fracture de nez	- ptose et réduction mammaires
- changement pansements de patients brûlés	- lifting visage, cou, front
- plastie de paupières	- résection tumeur visage, cou + plastie par lambeau
- lipoaspiration	- septorhinoplastie
- adénomectomie sein	- greffe os pariétal -> maxillaire
- curetage utérin	- ligature trompes/résection polypes utérus
- enlèvement matériel ostéosynthèse	- hernie ombilicale ou inguinale par tomie
- varices membres inférieurs	

Nous allons maintenant décrire notre expérience clinique de l'hypnosédation. Ensuite, nous examinerons les avantages peropératoires et postopératoires de cette technique. Notre démarche a voulu :

- décrire le confort "apparent" des patients en cours de chirurgie, tant physique que psychologique
- vérifier que ce confort est obtenu en dépit de doses de sédatifs moindres, sans affecter le confort des chirurgiens
- s'assurer d'une stabilité hémodynamique et respiratoire peropératoire
- procéder à l'investigation des corrolaires neuro-endocriniens
- étudier les répercussions postopératoires de cette technique anesthésique : douleurs postopératoires, fatigue postopératoire, reprise d'activité professionnelle.

2.3. Description de notre matériel clinique

Nous avons mené sept études cliniques, cinq rétrospectives et deux prospectives, cinq en chirurgie endocrine et deux en chirurgie plastique. Elles concernent les avantages per- et postopératoires. Une des études concerne essentiellement la réponse neuro-endocrine (annexe 7). Chacune de ces études décrites ci-après est détaillée dans les publications reprises dans les annexes. Nous ne reprenons dans les lignes qui suivent que les éléments importants de ces études. Elles concernent les avantages peropératoires et postopératoires. Par ailleurs, toutes nos études ont reçu l'approbation du Comité d'Ethique de notre Institution.

2.3.1. Etude des avantages peropératoires de l'hypnosédation

2.3.1.1. En chirurgie plastique et maxillo-faciale

La première étude, rétrospective, vise à évaluer les avantages de l'association des techniques d'hypnose à une sédation IV consciente (annexe 1). Trois cent trente-sept patients, opérés entre 1989 et 1994 de différents types de chirurgie plastique (tableau II), sont inclus dans cette étude. Avant l'introduction des techniques hypnotiques, des techniques de sédation consciente étaient proposées aux patients; après 1991, l'anesthésiste du secteur propose l'hypnosédation. Ainsi, trois types de sédations sont comparés :

- l'hypnosédation (n = 172) : l'association des techniques d'hypnose et de sédation consciente
- la relaxation (n = 28) : l'association de la technique d'hypnose à celle d'une sédation consciente; mais les patients de ce groupe ont été incapables d'entrer en hypnose, ils sont relaxés mais mentalement présents dans la salle d'opération
- la sédation IV consciente (n = 137), administration intraveineuse de drogues analgésiques et anxiolytiques.

Tableau II : Types de chirurgies réalisées (n = 337)

Chirurgie mineure	Chirurgie majeure
<ul style="list-style-type: none">- correction de cicatrices- enlèvement de dents de sagesse- enlèvement de matériel d'ostéosynthèse- correction d'oreilles décollées- mini-lifting du visage- plastie des paupières	<ul style="list-style-type: none">- prothèses mammaires- lifting front, tête, cou, paupières- résection de tumeurs et reconstruction- septorhinoplastie

Nous avons étudié l'effet de ces types d'anesthésie sur différentes variables :

- le confort peropératoire (anxiété et douleur) estimé par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) : 0 = aucune anxiété ou douleur, 10 = anxiété ou douleur insupportable
- la consommation peropératoire d'anxiolytique (midazolam) et d'analgésique (alfentanil) titrés par l'anesthésiste en fonction de critères standards de variations hémodynamiques ou des manifestations verbales ou non verbales d'un inconfort par le patient.
- la survenue d'effets secondaires tels que nausées et vomissements postopératoires
- la satisfaction des patients à l'égard de la technique anesthésique proposée
- la satisfaction des chirurgiens (EVA) (0 = conditions chirurgicales impossibles, 5 = conditions chirurgicales excellentes).

Les résultats sont résumés dans le tableau III et montrent des différences significatives (ANOVA) entre les trois techniques de sédation.

Tableau III : Valeurs moyennes (\pm erreur type) des paramètres per et postopératoires dans les 3 groupes * $P < 0,001$

	Sédation IV <i>n = 137</i>	Relaxation <i>n = 28</i>	Hypnosédation <i>n = 172</i>
Anxiété perop <i>EVA (cm)</i>	5,6 \pm 1,6	2,08 \pm 0,4	0,7 \pm 0,11*
Douleur perop <i>EVA (cm)</i>	4,9 \pm 0,6	1,82 \pm 0,6	1,36 \pm 0,12*
Midazolam <i>mg/kg⁻¹/h⁻¹</i>	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,005	0,04 \pm 0,002*
Alfentanil <i>µg/kg⁻¹/h⁻¹</i>	15,5 \pm 2,07	14,3 \pm 1,5	10,2 \pm 0,6*
% satisfaction des patients	73	87	99*
% nausées/vomissements	26,7	12,8	1,2*
condition chirurgicale <i>échelle numérique de</i> <i>0 (impossible) à 5 (parfaite)</i>	2,9 \pm 1,3	3,5 \pm 1	4,4 \pm 0,6*

L'hypnosédation diminue significativement l'anxiété et les douleurs peropératoires en dépit d'une consommation d'antalgique et d'anxiolytique significativement moindre. La sédation seule confère moins de confort : les douleurs et l'anxiété peropératoires sont plus élevées dans ce groupe que dans le groupe relaxation. Plusieurs anesthésistes ont réalisé les sédations conscientes. Les sédatifs et les analgésiques ont été administrés suivant des critères communs aux anesthésistes pour assurer une stabilité des paramètres vitaux habituels : fréquence respiratoire, fréquence cardiaque et pression artérielle. Toutefois, les techniques de communication et d'accompagnement des patients variaient probablement entre anesthésistes. Cette relation avec le patient affecte directement l'anxiété, voire le vécu douloureux et, secondairement, les besoins en anxiolytiques et analgésiques. La communication verbale apparaît donc comme une composante importante de la sédation consciente. La variabilité de la qualité de la relation instaurée par les différents anesthésistes explique probablement les moins bons résultats observés dans le groupe sédation.

Cette première étude rétrospective fonde l'intérêt qu'il y a à associer l'hypnose aux techniques existantes de sédation intraveineuse consciente :

- l'hypnose diminue la douleur et ceci par des mécanismes indépendants de la relaxation.
- l'hypnose améliore le confort des patients, tout en réduisant les besoins médicamenteux.

Nous avons donc voulu confirmer ces résultats par une deuxième étude, cette fois prospective et randomisée comparant l'hypnosédation à la distraction mentale avec sédation intraveineuse (annexe 2). Sont inclus dans cette étude tous les patients opérés de chirurgie plastique entre 1994-1995 ayant donné leur accord à participer à cette étude. Le patient sait que l'accompagnement psychologique utilise soit des techniques de réduction et de contrôle du stress (groupe C, contrôle), soit des techniques de distraction qui lui permettent de "s'évader mentalement" de la salle d'opération (groupe H, hypnosédation). Le terme "hypnose", empreint d'une connotation péjorative, n'est pas utilisé pour éviter d'influencer le patient. L'appartenance au groupe C ou H est tirée au sort juste avant d'entrer au bloc opératoire.

Cette étude s'intéresse à quatre paramètres :

- le confort peropératoire (anxiété, douleur, contrôle) du patient, évalué par le patient sur des échelles visuelles analogiques (EVA) et par un psychologue en fonction des manifestations du patient, langage verbal et non verbal d'inconfort, et des doses de drogues sédatives et analgésiques nécessaires pour optimiser la sédation intraveineuse consciente
- les modifications hémodynamiques et respiratoires
- les conditions opératoires du chirurgien (EVA) (0 = impossible, 10 = parfaite)
- le confort postopératoire et la satisfaction du patient.

Le groupe hypnosédation inclut plus de chirurgies majeures que le groupe contrôle (84% vs 63 % respectivement). Les autres données démographiques sont comparables entre les 2 groupes de patients (tableau IV) avec cependant des durées opératoires significativement plus longues dans le groupe "hypnosédation". L'analyse multivariée attribue l'allongement des temps opératoires au type de chirurgie (mineure/majeure).

Tableau IV : Données démographiques des patients

Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart type ou des pourcentages. * $P < 0.05$

	Contrôle <i>n</i> = 25	Hypnosédation <i>n</i> = 31
Age (années)	34 \pm 10	36 \pm 14
Poids (kg)	59 \pm 13	58 \pm 9
Taille (cm)	165 \pm 6	164 \pm 7
Sexe : F / M (%)	84 / 16	89 / 11
Chirurgie mineure / majeure (%)	37 / 63	16 / 84 *
Durée de chirurgie (min)	66 \pm 33	86 \pm 35*

Dans le groupe hypnosédation, les besoins peropératoires en midazolam et alfentanil sont significativement moindres que ceux du groupe contrôle respectivement ($0,04 \pm 0,003$ vs $0,09 \pm 0,01$ mg/kg/h, $P < 0,001$ et $8,7 \pm 0,9$ vs $19,4 \pm 2$ μ g/kg/h, $P < 0,001$). Comme le montre le tableau V, l'anxiété préopératoire, plus importante dans le groupe hypnosédation, diminue pendant l'opération pour atteindre des valeurs plus faibles que dans le groupe contrôle. La douleur peropératoire est significativement moindre dans le groupe hypnosédation que dans le groupe contrôle ($P < 0,02$). Par ailleurs, "l'impression de contrôle" vécue par les patients du groupe hypnosédation en cours de chirurgie est supérieure à celle du groupe contrôle. Toutes les évaluations (EVA) ont été demandées aux patients à posteriori (6 h postop) par un psychologue indépendant de l'équipe opératoire et qui, par ailleurs, ignorait le type d'anesthésie proposé aux patients.

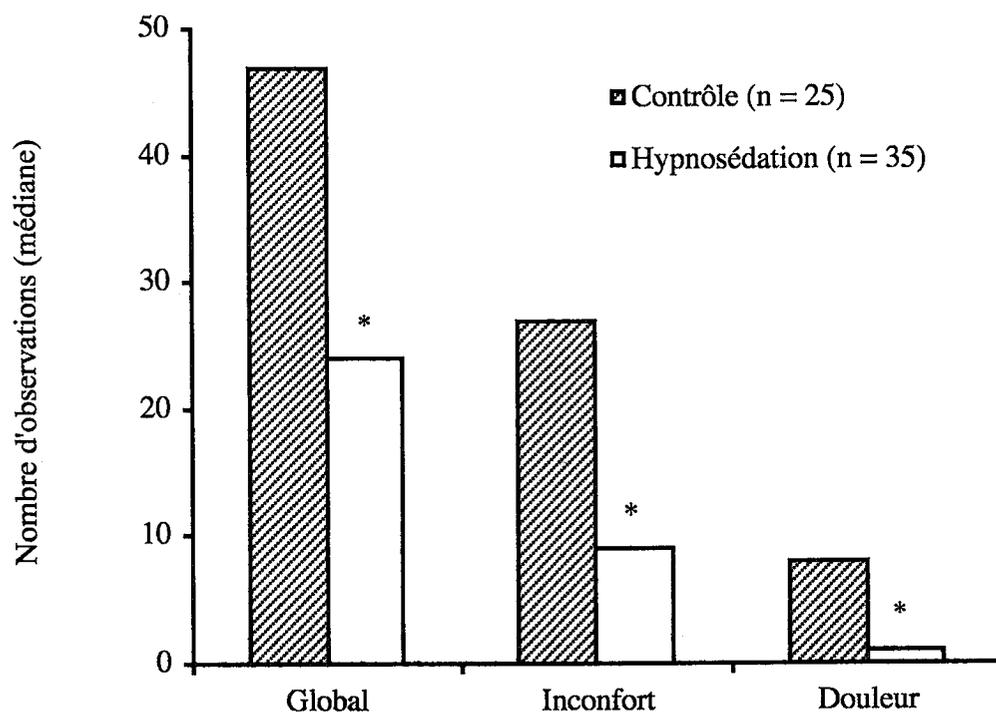
Tableau V

L'anxiété, la douleur, l'impression de contrôle et la satisfaction évaluées par les patients sur des échelles visuelles analogiques de 10 cm (EVA) (moyenne \pm écart type), ainsi que les conditions opératoires évaluées par les chirurgiens.

	Contrôle <i>n</i> = 25	Hypnosédation <i>n</i> = 31	P
Anxiété (EVA cm)			
préopératoire	3,2 \pm 3,05	5,6 \pm 3,5	P < 0,01
peropératoire	2,1 \pm 2,4	1,3 \pm 2	NS
Douleur (EVA cm)			
peropératoire	2,5 \pm 1,7	1,7 \pm 1,8	P < 0,02
Contrôle (EVA cm)			
peropératoire	3,6 \pm 3,3	5,4 \pm 3,1	P < 0,01
Satisfaction (EVA cm)	8,4 \pm 0,3	9,6 \pm 0,1	P < 0,004
Confort du chirurgien (EVA cm)	8,2 \pm 0,2	9,3 \pm 0,1	P < 0,001

Ces résultats sont confirmés par un autre psychologue qui note nettement moins d'interférences verbales (ex : questionnement du patient sur la durée ou le travail chirurgical) et non verbales (mouvements, grimaces, gémissements, ...) en cours de chirurgie dans le groupe hypnosédation (figure I). La satisfaction des patients et celles des chirurgiens sont significativement plus élevées dans le groupe hypnosédation que dans le groupe contrôle (tableau V).

Figure I



Interférences verbales et non-verbales des patients en cours de chirurgie

* $P < 0,001$

Comme le montre le tableau VI, les paramètres hémodynamiques sont également plus stables dans le groupe hypnosédation. Ainsi, la FC, la FR, la PAs, la PAD et la SpO_2 varient-elles moins sous hypnosédation.

Tableau VI

Moyenne des changements des signes vitaux en cours de chirurgie - Valeurs exprimées en pourcent par rapport aux valeurs préopératoires considérées comme étant 100 %

	Contrôle (%) <i>n</i> = 25	Hypnosédation (%) <i>n</i> = 31	P
T° cutanée	+ 13,7	+ 20,5	NS
Fréquence cardiaque	+ 33,8	+ 14	0,002
Fréquence respiratoire	+ 32,5	- 6,9	0,0001
Pression artérielle systolique	+ 13,7	+ 4,4	0,01
Pression artérielle diastolique	+ 9	- 0,2	0,02
SpO_2	- 1,96	- 0,99	0,0001

2.3.1.2. En chirurgie endocrine

Après avoir démontré l'intérêt des techniques d'hypnose en chirurgie plastique dans le service du Professeur Jean Fissette, dès 1994, nous avons voulu étendre cette technique anesthésique à d'autres types de chirurgie. Dans le service de chirurgie endocrine du Professeur Michel Meurisse, l'hypnosédation est utilisée pour des lobectomies thyroïdiennes et des parathyroïdectomies. Notre troisième étude (annexe 3) démontre la faisabilité et la sécurité de l'hypnosédation chez 40 patients opérés de lobectomie thyroïdienne et 6 patients opérés de parathyroïdectomie. Dans cette étude, aucune conversion en anesthésie générale n'a été nécessaire, aucune mortalité et morbidité n'a été observée. Tant les patients que les chirurgiens se montrent satisfaits par la technique.

Une quatrième étude, rétrospective (annexe 4) compare un groupe de 121 patients opérés sous hypnosédation à 70 patients opérés classiquement sous anesthésie générale.

Comme le poids de la pièce opératoire est plus élevé, la durée opératoire est allongée de 10 minutes en moyenne dans le groupe hypnosédation. Pourtant, le saignement évalué par pesée des compresses est identique dans les deux groupes. Le confort chirurgical chiffré sur EVA est plus élevé dans le groupe hypnosédation (tableau VII).

Tableau VII

Données opératoires des patients opérés de thyroïdectomie ou d'exploration cervicale sous anesthésie générale ou hypnosédation. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart type.

** $P < 0,01$*

	Anesthésie générale <i>n = 70</i>	Hypnosédation <i>n = 121</i>
Poids pièce opératoire (g)	13,1 \pm 3,7	23,6 \pm 25,9 *
Durée opératoire (min)	53 \pm 4	62 \pm 28 *
Saignement peropératoire (ml)	61,1 \pm 39,5	59,3 \pm 33,4
Confort du chirurgien (EVA cm)	8 \pm 1,2	8,9 \pm 0,6 *

Les cinquième et sixième études, rétrospectives (annexe 5 et 6), incluent des patients opérés sous hypnosédation d'hyperparathyroïdie. Le but de l'étude est de démontrer la possibilité d'explorer le cou et plus particulièrement les localisations classiques des parathyroïdes. Chez tous les patients, l'adénome a été trouvé et les 4 parathyroïdes ont pu être explorées. Il n'y a eu aucune conversion en anesthésie générale. La durée opératoire moyenne est de 52 \pm 16 min. Tous les patients avec un recul de 4 à 45 mois restent normocalciques après l'opération.

La septième étude clinique prospective randomisée concerne la réaction hormonale, métabolique et inflammatoire communément reprise sous le terme de "réaction de stress" déclenchée par le traumatisme chirurgical [Selye 1936]. Il faut savoir que cette réaction permet à l'organisme de recruter l'ensemble de ses ressources, mais ces réactions de stress peuvent se révéler délétères si elles persistent. Leurs effets retardent la cicatrisation, augmentent la fatigue et réduisent la force musculaire [Weissman 1990]. La réaction de stress est proportionnelle à la gravité de l'agression de l'organisme [Pettersson et al. 1990]. Pour réduire l'intensité de la réaction de stress, on propose une anesthésie afin de rendre supportable le traumatisme chirurgical. Nous avons étudié, de façon prospective et randomisée, les conséquences du type d'anesthésie sur la réaction de stress, après lobectomie thyroïdienne. La réaction de stress a été comparée chez 20 patients opérés sous anesthésie générale associée à une anesthésie locale et 20 patients opérés sous hypnosédation et anesthésie locale (annexe 7).

Quarante patients, euthyroïdiens, devant subir une lobectomie thyroïdienne ont accepté de participer à cette septième étude prospective randomisée. Les données démographiques sont résumées dans le tableau VIII. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes de patients.

Tableau VIII

Caractéristiques des patients opérés sous hypnosédation ou anesthésie générale. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart type

	Anesthésie générale <i>n = 20</i>	Hypnosédation <i>n = 20</i>
Age (année)	45 \pm 15	46 \pm 12
Poids (kg)	63 \pm 8	66 \pm 15
Taille (cm)	164 \pm 8	164 \pm 7
EVA anxiété préopératoire (cm)	3,7 \pm 3	2,7 \pm 1,7

L'anesthésie générale est induite avec 1 mg d'alfentanil, 2 mg/kg de propofol et 0,2 mg/kg d'atracurium. L'entretien de l'anesthésie est assuré par inhalation d'un mélange de 60/40 % de N₂O/O₂, par une perfusion de propofol et des réinjections de boli d'alfentanil (dose moyennes \pm SD : 727 \pm 229 mg de propofol et 1545 \pm 712 μ g d'alfentanil). L'infiltration d'anesthésique local (solution non adrénalinée) du site opératoire (30 ml de Prilocaine 2 % - Bupivacaïne 0,5 %) est réalisée avant l'incision chirurgicale chez tous les patients dans les deux groupes.

Chez les patients opérés sous hypnosédation, l'anesthésiste administre une dose de 1,5 mg de midazolam et 300 γ d'alfentanil, au cours de l'induction hypnotique et avant que le chirurgien n'infiltré la zone opératoire avec une solution de Prilocaine 2 % - Bupivacaïne 0,5 % sans adrénaline (dose moyenne \pm SD, 46 \pm 10 ml). Ensuite, les patients contrôlent eux-mêmes la sédation peropératoire à l'aide d'une pompe PCA (Patient Controlled Analgesia).

Les quantités auto-administrées sont de 225 ± 130 μ g d'alfentanil et 1 ± 1 mg de midazolam pour toute la durée opératoire (dose moyenne \pm SD).

On n'observe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la durée opératoire, les pertes sanguines peropératoires et le poids du lobe réséqué (tableau IX).

Tableau IX

Paramètres peropératoires. Les valeurs représentent les moyennes \pm écart type de la moyenne

	Anesthésie générale <i>n = 20</i>	Hypnosédation <i>n = 20</i>
Durée opératoire (min)	56 \pm 15	58,7 \pm 11
Pertes sanguines (ml)	61 \pm 31	62,6 \pm 26
Poids du lobe réséqué (g)	25,4 \pm 37	28 \pm 28

Dans le groupe hypnosédation, les patients ont obtenu un confort suffisant. Aucune conversion en anesthésie générale n'a été nécessaire. La douleur et l'anxiété peropératoires évaluées par les patients sur EVA restent minimales (respectivement $0,59 \pm 1,2$ cm et de $0,39 \pm 0,7$ cm, moyenne \pm écart type). De plus, les patients du groupe hypnosédation sont restés hémodynamiquement plus stables. La différence entre les valeurs maximales et minimales est, en moyenne, pour la fréquence cardiaque, de 17 ± 6 battements/min dans le groupe hypnosédation et 29 ± 10 battements/min dans le groupe anesthésie générale. Les différences sont de $23,8 \pm 6$ mmHg (en moyenne \pm SD) pour la pression artérielle systolique dans le groupe hypnosédation, versus $50,5 \pm 10$ mmHg dans le groupe anesthésie générale.

En ce qui concerne la réaction de stress, nous avons mesuré les concentrations plasmatiques de plusieurs hormones : le cortisol, l'adrénaline et la noradrénaline, et des médiateurs inflammatoires, CRP et interleukine-6, marqueurs du traumatisme tissulaire. Les concentrations plasmatiques de cortisol augmentent graduellement, celles de l'adrénaline s'accroissent plus rapidement tandis que la noradrénaline varie peu en cours de chirurgie. Toutefois, aucune différence significative n'existe entre les deux groupes.

Les concentrations plasmatiques préopératoires d'IL-6 et de CRP ne sont pas significativement différentes entre les 2 groupes. A partir de la 6^{ème} heure postopératoire, les taux de CRP sont plus élevés dans le groupe anesthésie générale sans pour autant être statistiquement différents. Les concentrations d'IL-6 plus élevées dans le groupe anesthésie générale dès la 6^{ème} heure postopératoire, deviennent significativement plus importantes que dans le groupe hypnosédation, le premier jour postopératoire (tableau X).

Tableau X

Réponse inflammatoire après lobectomie thyroïdienne sous anesthésie générale ou hypnosédation. * $P < 0,05$

IL-6 (pg/ml)	Anesthésie générale <i>n = 20</i>	Hypnosédation <i>n = 20</i>
6 ^e heure	25 ± 16	18,2 ± 11
j+1 (postop)	25 ± 19	14 ± 13*
CRP (mg/l)	Anesthésie générale <i>n = 20</i>	Hypnosédation <i>n = 20</i>
6 ^e heure	5,5 ± 4	3,2 ± 3
j+1 (postop)	22 ± 17	14 ± 13

La cortisulurie des 24 premières heures postopératoires n'est pas significativement différente dans les deux groupes. Cependant, dans le groupe anesthésie générale, une plus grande dispersion des valeurs, ainsi qu'un taux moyen au-dessus des normes physiologiques ont été objectivées (122 ± 219 mcg/l), ce qui n'est pas le cas pour l'hypnosédation (70 ± 39 mcg/l).

2.3.2. Discussion des avantages peropératoires

L'introduction d'une nouvelle technique anesthésique impose le respect de plusieurs principes. Après avoir prouvé sa faisabilité, il faut en établir les avantages par rapport à la technique de référence et lui démontrer une efficacité fonctionnelle au moins égale à celle de la technique standard sans augmentation du taux de complications.

2.3.2.1 En chirurgie maxillo-faciale et plastique

La chirurgie plastique et maxillo-faciale se prête particulièrement bien à l'utilisation de techniques de sédation associée à l'anesthésie locale [Meridy 1982, White et al. 1988, Chye et al. 1993, Byun et al. 1999]. Cependant, cette chirurgie réalisée sous sédation intraveineuse peut s'accompagner de problèmes : instabilité hémodynamique au cours de l'opération, dépression respiratoire, nausées, vomissements, douleurs et anxiété per- et postopératoire [Marcus et al. 1999].

Nos études montrent que l'association des techniques hypnotiques à la sédation consciente augmente le confort peropératoire des patients : anxiété et douleur moindres, sentiment de contrôle plus important tout en diminuant les doses de médicaments anxiolytiques et analgésiques nécessaires. Or, l'anxiété et la peur de la douleur et de la perte de contrôle sont fréquemment manifestées par les patients chirurgicaux [McCleane et al. 1990, Horne et al. 1994]. Si la sédation intraveineuse apaise ces émotions, les drogues utilisées peuvent être responsables d'effets secondaires [Palazzo et al. 1984, Watcha et al. 1992]. L'épargne en

agents sédatifs rapportée dans nos études est donc bienvenue. Le recours à des techniques non médicamenteuses constitue donc un apport bénéfique [John et al. 1983, Smith et al. 1996]. Nos résultats suggèrent que l'hypnose apporte un confort supérieur aux patients : les douleurs, l'anxiété et la consommation de médicaments injectés sont nettement moindres dans ce groupe de patients. Les patients "relaxés", pourtant accompagnés verbalement de la même façon que ceux du groupe hypnosédation mais incapables d'accéder à l'état d'hypnose, signalent plus d'inconfort (anxiété, douleurs) pendant la chirurgie, malgré des doses d'anxiolytiques et d'analgésiques plus élevées. Le pourcentage des patients n'accédant pas aux processus hypnotiques peut paraître élevé (28 patients sur 200), mais cette étude inclut nos premiers patients qui bénéficiaient de la technique d'hypnosédation. Notre "savoir-faire" avec cette technique était moindre mais, depuis que notre expérience augmente, le fait qu'un patient n'accède pas au processus hypnotique devient exceptionnel.

La méta-analyse la plus récente des bénéfices des techniques psychologiques dans la prise en charge de la douleur compare l'hypnose à d'autres techniques de réduction de stress [Montgomery et al. 2000]. Les suggestions hypnotiques ont un effet analgésique important chez 75 % de la population étudiés. Ces constatations sont également confirmées par d'autres études [Blankfield et al. 1995, Lambert 1996, Mauer et al. 1999]. Une étude prospective randomisée en radiologie interventionnelle confirme nos résultats [Lang et al. 2000]. Ils comparent l'efficacité d'une sédation consciente seule à celle d'une sédation combinée à une approche psychologique, soit une approche attentionnelle, soit une hypnose. L'hypnose améliore l'analgésie, le confort du patient et la stabilité hémodynamique. Cependant, la consommation de médicaments anxiolytiques (midazolam) et analgésiques (fentanyl) n'est pas significativement différente entre le groupe attentionnel et le groupe hypnose, contrairement à nos observations. Deux différences importantes existent entre leur prise en charge des patients et la nôtre. Ils utilisent des techniques hypnotiques standards pour tous les patients alors que nous proposons un accompagnement sur mesure, adapté au patient. Les personnes pratiquant l'hypnose dans l'étude de Lang et al. [Lang et al. 2000] sont des "novices" (32 heures d'entraînement pour 2 étudiants en médecine, une psychologue et une infirmière) alors que, dans nos études, il s'agit d'anesthésistes "experts" dans l'accompagnement hypnotique et faisant partie de l'équipe opératoire.

Plusieurs mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer l'amélioration du confort des patients. Il peut s'agir d'un effet propre de l'état d'hypnose sur la modulation de la nociception [Kiernan et al. 1995, Rainville et al. 1997, Faymonville et al. 2000] et de l'anxiété. Le patient qui est confortable en cours de chirurgie affiche une plus grande stabilité hémodynamique peropératoire et interfère moins avec le geste chirurgical. Les conditions opératoires s'en trouvent améliorées. La stabilité hémodynamique peut également s'expliquer par un effet direct de l'hypnose sur le tonus sympathique prédominant dont l'inhibition révèle un état vagotonique [Tebecis et al. 1976, Harris et al. 1993, DeBenedittis et al. 1994]. L'analgésie prolongée et la réduction des effets secondaires (nausées, vomissements) observées au cours de la période postopératoire après la séance d'hypnose, sont également décrites après suggestions hypnotiques préopératoires [Lambert 1996, Lang et al. 1996, Enqvist et al. 1997].

L'ensemble de ces observations explique probablement la plus grande satisfaction des patients après hypnosédation.

2.3.2.2. *En chirurgie endocrine*

Nos études, dans le secteur de la chirurgie endocrine, comparent l'hypnosédation à une technique d'anesthésie générale.

Pendant près d'un demi-siècle, l'anesthésie générale a été considérée comme "l'étalon d'or" de la chirurgie endocrine par cervicotomie. Même si, au début du 20^{ème} siècle, les opérations de la thyroïde se réalisent sous anesthésie locale [Halsted 1920], ce n'est que les 30 dernières années que les progrès et l'innocuité relative de l'anesthésie générale ont quasiment fait disparaître l'utilisation de l'anesthésie locale en chirurgie thyroïdienne. La mortalité actuelle est proche de 0%, tandis que la morbidité ne dépasse guère 2 à 5 % dans les équipes expérimentées [Clark et al. 1997]. Dans ces conditions, tenter de convaincre les anesthésistes de réaliser une sédation intraveineuse et de réhabiliter l'anesthésie locale en chirurgie thyroïdienne paraît difficile. Pourtant, pour la chirurgie des parathyroïdies, les équipes parisiennes (Chapuis) ont développé l'abord des glandes parathyroïdes sous anesthésie locale et sédation intraveineuse en hospitalisation de jour [Chapuis et al. 1996, Norman et al. 1998]. Leurs critères de sélection sont cependant stricts (un adénome unique sans pathologie thyroïdienne associée ni d'opération de cervicotomie antérieure). La chirurgie parathyroïdienne [Ditkoff et al. 1996, Lo gerfo 1998], sous bloc cervical avec l'utilisation d'une sédation consciente, a été développée par Lo Gerfo. Elle ne demande pas de sélection particulière et permet également la réalisation d'un geste sur la thyroïde en cas de besoin. Notre approche est toutefois plus simple car elle évite l'infiltration superficielle du plexus cervical et ses risques inhérents [Kroll et al. 1990] et assure par la technique d'hypnose, un grand confort peropératoire au patient. Nos critères de sélection sont plus larges. Ainsi, si nous avons respecté les critères de l'équipe parisienne, seuls 55 % de nos patients ayant subi une parathyroïdectomie sous hypnose auraient été sélectionnés pour cette approche. Enfin, nous ne nous limitons pas aux parathyroïdectomies; l'hypnosédation est proposée à des patients bénéficiant d'une thyroïdectomie partielle, voire totale. L'hypnosédation est applicable, de manière routinière, à tous les patients motivés à rester conscients au cours de la chirurgie. Elle autorise l'exploration complète du cou tout en assurant des conditions confortables pour le patient et le chirurgien.

L'étude rétrospective en chirurgie endocrinienne (annexe 3) démontre la faisabilité et la sécurité de l'hypnosédation pour des interventions cervicales, même majeures, comme la thyroïdectomie totale. Aucune conversion en anesthésie générale ne fut nécessaire. Dans notre quatrième étude (annexe 4), l'allongement de la durée opératoire pour le groupe hypnosédation peut s'expliquer par la nécessité de gestes opératoires doux et le poids plus important des pièces réséquées dans ce groupe de patients. Malgré les résections plus larges, le saignement peropératoire n'est pas majoré. La capacité de réduire le saignement par hypnose reste controversée [Hopkins et al. 1991]. Toutefois, l'impression clinique des chirurgiens que l'hypnosédation induit moins de saignement est constante, surtout en chirurgie

endocrine et pour la chirurgie du nez (septorhinoplastie). Ceci s'explique en partie par l'utilisation systématique de solution d'anesthésiques locaux adrénalinés qui favorise une vasoconstriction locale. En outre, la respiration spontanée du patient en cours d'hypnosédation améliore le retour veineux. C'est là une différence importante avec l'anesthésie générale où la ventilation contrôlée augmente la pression veineuse. De plus, l'anesthésie générale peut induire une vasoplégie. L'amélioration du "confort opératoire" du chirurgien en cas d'hypnosédation résulte probablement en partie du champ opératoire plus sec.

L'étude prospective randomisée (annexe 7) suggère que la lobectomie thyroïdienne déclenche une réaction de stress avec des modifications endocriniennes et inflammatoires similaires sous anesthésie générale et l'hypnosédation. Toutefois, la libération d'interleukine-6 et la cortisolurie de 24 heures consécutives à cette chirurgie sont moins importantes en cas d'hypnosédation.

Les modifications peropératoires des taux sériques d'adrénaline (Adr.), de noradrénaline (Noradr.) et de cortisol sont similaires quelle que soit la technique anesthésique utilisée, alors que les variations hémodynamiques observées en cours de chirurgie sont nettement moindres sous hypnosédation, et la cortisolurie des premières 24 heures postopératoires reste dans des valeurs plus physiologiques après hypnosédation. Deux versants hormonaux imbriqués dominent la réponse neuroendocrinienne au stress : l'un est hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (HHS) et l'autre est sympatho-médullo-surrénalien [Frayn 1986, Udelsman et al. 1987, Dantzer et al. 1989, Fisher 1989]. L'activation de ces deux composantes aboutit à une élévation du taux sanguin d'hormones catabolisantes (catécholamines, cortisol, glucagon) et une baisse du taux d'hormones anabolisantes (insuline). En ce qui concerne le premier versant, les hormones hypothalamiques libérées sous l'effet du stress stimulent le relargage de pro-opiomélanocortine et secondairement d'ACTH et β -endorphine, d'hormones de croissance (GH), de prolactine et de vasopressine par l'hypophyse. L'ACTH favorise la synthèse et la sécrétion de cortisol et d'aldostérone par la surrénale. Le "cortico-releasing factor" (CRF) [Fisher 1989, Dunn et al. 1990] semble avoir un rôle régulateur dans la réponse hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalienne au stress ainsi que la vasopressine [Aguilera et al. 1992]. Le CRF conditionne surtout les aspects neuroendocriniens végétatifs et comportementaux de la réponse au stress. La vasopressine, l'ocytocine, l'angiotensine II et la prostaglandine amplifient les effets de la CRF sur les cellules corticotropes et potentialisent la réponse cortico-surrénalienne associée [Axelrod 1983, Mezey et al. 1983, Scaccianoce et al. 1991, Kjar et al. 1993]. La modulation par l'hypnose de cette libération d'hormones reste donc à explorer pour comprendre la stabilité hémodynamique sous hypnosédation.

L'inflammation secondaire au traumatisme chirurgical est reflétée par la libération des protéines de la phase aiguë (entre autres, l'augmentation de C-réactive protéine). L'activation des monocytes, macrophages, fibroblastes et cellules endothéliales accompagnant la réaction inflammatoire s'exprime aussi par la libération d'IL-6, dont la concentration plasmatique est directement corrélée à l'importance de la réaction inflammatoire et donc à l'extension du dommage tissulaire [Stahl 1987, Glaser et al. 1995, Salo 1996]. L'interleukine-6 stimule la

libération hépatique des protéines de la phase aiguë dont la CRP. Les concentrations plasmatiques plus faibles de l'interleukine-6 dans le groupe hypnosédation pourrait donc témoigner d'une réaction inflammatoire moindre et donc de lésions tissulaires moins importantes. Cette hypothèse est difficile à comprendre car l'approche chirurgicale est identique dans les deux groupes et la chirurgie est réalisée par la même équipe opératoire. Dans les 2 groupes, une anesthésie locale par infiltration réduit les afférences douloureuses per et postopératoires immédiates. L'interleukine-6 peut également être libérée en l'absence de lésion tissulaire, en cas de stress psychologique [Connor et al. 1998, Muller et al. 1998]. Cette libération des cytokines pourrait être modulée par l'hypnose, ce qui jetterait une nouvelle lumière sur son influence dans la modulation du stress et de l'immunité [Muller 1997].

2.3.3 Etudes des avantages postopératoires de l'hypnosédation

2.3.3.1 En chirurgie maxillo-faciale et plastique

Dans notre étude rétrospective (annexe 1) et prospective (annexe 2), l'hypnosédation diminue fortement les nausées et les vomissements postopératoires. Ainsi, dans l'étude prospective, on observe des nausées et/ou vomissements postopératoires chez 6,5 % des patients dans le groupe hypnosédation contre 30,8 % dans le groupe contrôle ($P < 0,001$).

Les patients du groupe hypnosédation rapportent des douleurs postopératoires moins intenses que les patients du groupe contrôle (EVA) : $2,5 \pm 0,8$ cm vs $4,8 \pm 1,2$ ($P < 0,01$) (annexe 2). Dans cette étude, l'administration d'antidouleurs en postopératoire immédiat est pourtant identique. Les patients du groupe hypnosédation se déclarent plus satisfaits que ceux du groupe contrôle : $9,6 \pm 0,1$ vs $8,4 \pm 0,3$ cm ($P < 0,004$).

2.3.3.2. Discussion des avantages postopératoires en chirurgie maxillo-faciale et plastique

La diminution, de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires, observée après hypnosédation peut s'expliquer par des effets indirects et directs de l'hypnose. L'hypnose réduit l'anxiété et les douleurs périopératoires, facteurs favorisant les nausées et vomissements [Rowbotham et al. 1992, Watcha et al. 1992, Kehlet 1997a]. De plus, la diminution de la consommation peropératoire de morphiniques dont les propriétés émétisantes sont bien connues, contribue probablement à cet effet bénéfique [Hagen et al. 1991, Bates et al. 1995]. Enfin, un effet direct de l'hypnose sur le fonctionnement du tube digestif, suggéré par d'autres études, voire sur le centre cérébral responsable des nausées et vomissements, peut également être invoqué [Jacknow et al. 1994, Enqvist et al. 1997].

L'analgésie induite par l'hypnose peropératoire se prolonge au cours de la période postopératoire. Les douleurs postopératoires sont moins intenses en dépit de l'administration peropératoire de doses de morphiniques moindres. Cette analgésie prolongée s'observe en l'absence de suggestions posthypnotiques directes d'analgésie. En pratique, nous suggérons

aux patients de prolonger leur bien-être au cours de la période postopératoire. Les mécanismes de l'analgésie hypnotique, à distance du processus hypnotique, ne sont pas encore connus actuellement. L'effet analgésique de l'hypnose fait l'objet de la deuxième partie de cette thèse.

2.3.3.3. En chirurgie endocrine

D'abord, lors d'études rétrospectives (annexes 3 à 6), nous avons exploré les avantages postopératoires de l'hypnosédation, après chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne. Les paramètres suivants ont été évalués chez des patients opérés sous hypnosédation et anesthésie générale : douleurs et fatigues postopératoires évaluées par échelles visuelles analogiques, la consommation postopératoire d'antalgiques, la force musculaire (force de préhension maximale = "handgrip test'), la durée d'hospitalisation et le délai pour la reprise de l'activité professionnelle. Les résultats de notre quatrième étude (annexe 4) sont présentés dans le tableau XI.

Tableau XI : Observations postopératoires (moyenne \pm SD) * $P < 0,01$

	Anesthésie générale <i>n = 70</i>	Hypnosédation <i>n = 121</i>
Douleur postopératoire (EVA cm)	3,2 \pm 2	2,2 \pm 1,6*
Consommation de paracétamol postopératoire mg (24 h)	1437 \pm 622	932 \pm 519*
Force musculaire au 1^{er} jour postopératoire % de force préopératoire	89,9 \pm 7,4	95,5 \pm 5,8*
Durée d'hospitalisation (heures)	74,2 \pm 9,5	46,3 \pm 14,6*
Fatigue au 10^{ème} jour postopératoire (EVA cm)	4,7 \pm 2,4	2,05 \pm 2,01*
Réinsertion socioprofessionnelle (jours)	36 \pm 8	10,3 \pm 10,2*

Les patients opérés sous hypnosédation rapportent des douleurs plus faibles au cours des 24 premières heures postopératoires. Leur consommation en postopératoire d'antalgiques est, elle aussi, inférieure à celle du groupe anesthésie générale. Pourtant, l'analgésie postopératoire immédiate est identique dans les deux groupes : 2 g de chlorhydrate de propacétamol et 40 mg de tenoxicam, trente minutes avant la fin de la chirurgie. Par ailleurs, les patients opérés sous anesthésie générale ont reçu, en peropératoire, des morphiniques de longue durée d'action, le sufentanil, alors que les patients du groupe hypnosédation reçoivent un morphinique à courte durée d'action, l'alfentanil. L'analgésie hypnotique peropératoire se prolonge dans la période postopératoire. Tous ceux qui ont déjà connu une intervention sous

anesthésie générale considèrent les suites postopératoires comme nettement plus confortables avec l'hypnosédation car moins de fatigue et de douleur. Après hypnosédation, les patients gardent une force musculaire supérieure et décrivent un état de fatigue inférieur à ceux du groupe anesthésie générale. Tous ces avantages se concrétisent par une réduction de la durée d'hospitalisation, de la convalescence et par une reprise des activités socioprofessionnelles significativement plus rapide.

L'état de fatigue postopératoire a été investigué de façon plus détaillée par une étude prospective randomisée (annexe 7). Pour ce faire, nous avons utilisé des échelles visuelles analogiques (auto-évaluation), le test d'orthostatisme, nous avons évalué la force de préhension maximale (handgrip test) et nous avons mesuré les concentrations sanguines de sodium, de pré-albumine et de transferrine la veille de l'opération, aux premier, dixième et trentième jours postopératoires. En effet, le taux de ces substances est affecté par l'état de fatigue. L'état de fatigue ainsi que la dysfonction immunitaire sont proportionnels à l'agression chirurgicale. La date de reprise des activités socio-professionnelles ou socio-familiales a été notée. De plus, les patients ont évalué par échelle visuelle analogique (EVA) la douleur et l'anxiété postopératoires, ainsi que leur satisfaction à l'égard de la technique anesthésique.

Comme le montre le tableau XII, l'anxiété et les douleurs postopératoires sont diminuées par l'hypnosédation. La consommation postopératoire d'analgésiques est, elle aussi, diminuée après hypnosédation. Dans le groupe hypnosédation, un seul patient se plaint de légères nausées ne requérant aucun traitement. Par contre, 2 patients du groupe anesthésie générale présentent des vomissements postopératoires.

Enfin, après hypnosédation, les durées d'hospitalisation sont plus courtes qu'après anesthésie générale. Les patients du groupe hypnosédation sont plus satisfaits de leur anesthésie que ceux du groupe anesthésie générale ($9,5 \pm 0,7$ vs $7,3 \pm 1,3$; moyenne \pm SD) ($P < 0,001$).

Au jour 1 postopératoire, les patients opérés sous hypnosédation rapportent sur EVA une impression de fatigue significativement moindre que ceux opérés sous anesthésie générale. Cette différence est encore présente au dixième jour postopératoire. La force musculaire, mesurée par le "hand grip test" sur la main dominante, ne varie pas de façon significative dans les deux groupes. Les variations de la fréquence cardiaque lors du test d'orthostatisme sont également similaires dans les deux groupes.

Le catabolisme protéique apprécié par les variations des taux de transferrine et de préalbumine est également similaire dans les deux groupes. La natrémie (Na) quant à elle est restée normale dans les deux groupes. Par contre, la reprise d'activités professionnelles est significativement plus rapide après hypnosédation. En moyenne, ces patients reprennent le travail 13 jours plus tôt.

TABLEAU XII

Evaluation de l'anxiété, de la douleur, de la fatigue (par échelles visuelles analogiques 0-10) et de la force musculaire en périopératoire, de la consommation des antalgiques et de la reprise des activités professionnelles.

		Groupe Anesthésie générale <i>n</i> = 20	Groupe Hypnosédation <i>n</i> = 20	P	
Anxiété (cm)	J1	1,4 ± 1,4	0,2 ± 0,3	< 0,01	
	J10	1,6 ± 2	0,3 ± 0,3	< 0,01	
	J30	1,4 ± 1,7	0 ± 0,1	ns	
Douleur (cm)	J1	3,4 ± 2,1	1,2 ± 1,6	< 0,01	
	J10	1,1 ± 1,9	0,3 ± 0,6	< 0,05	
	J30	1,2 ± 1,7	0,2 ± 0,7	ns	
Fatigue (cm)	J1	4,4 ± 2,4	2,7 ± 2,7	< 0,05	
	J10	2,9 ± 2,4	1,5 ± 1,1	< 0,05	
	J30	3 ± 2,9	1,3 ± 1,9	ns	
Force musculaire (mmHg)	J1	9,7 ± 0,9	10,2 ± 0,9	ns	
	J10	9,9 ± 1	10 ± 1,3	ns	
	J30	9,6 ± 1	9,4 ± 1,9	ns	
Consommation d'antalgiques (mg)	Propacétamol	J1	550 ± 420	1000 ± 800	< 0,05
	Tramadol	J1	60 ± 66	50 ± 58	ns
Reprise des activités professionnelles (J)			28 ± 11	15 ± 11	< 0,01

2.3.3.4. *Discussion des avantages postopératoires en chirurgie endocrine*

La récupération postopératoire est donc manifestement accélérée après hypnosédation. Il s'ensuit un raccourcissement de la durée d'hospitalisation, une fatigue moindre et une reprise plus précoce des activités professionnelles. Les implications économiques et sociales sont évidentes. Ces observations traduisent une meilleure préservation de l'homéostasie de l'organisme consécutive à la réduction du stress périopératoire. Or, dans les deux groupes, le type de chirurgie est identique et l'infiltration du site opératoire avec une solution d'anesthésiques locaux bloque les afférences nociceptives peropératoires et postopératoires immédiates. De nombreux travaux cliniques et expérimentaux soulignent le rôle primordial des afférences nerveuses dans la genèse du stress postopératoire ou post-traumatique [Liu et al. 1994, Rademaker et al. 1994, Ziegler et al. 1994, Kehlet 1997b]. On s'attend donc à ce que leur blocage par des anesthésiques locaux réduise la réaction de stress. Cependant, de

multiples travaux n'arrivent pas à démontrer un bénéfice des anesthésies loco-régionales sur la réaction de stress [Giesecke et al. 1988]. Ils soulignent aussi la complexité des réponses neuroendocrines à l'agression chirurgicale. Dans sa description originale du syndrome généralisé d'adaptation, Selye évoque la possibilité que des facteurs tissulaires puissent à eux seuls déclencher ce syndrome [Selye 1936]. La fatigue postopératoire, rencontrée chez tous les opérés, englobe des perturbations comme la faiblesse musculaire, un besoin accru de sommeil, une altération des fonctions cognitives [Christensen et al. 1993, Moller et al. 1998]. Des travaux se sont attachés à chercher une relation entre la fatigue observée et des mesures plus objectives comme l'évaluation de la force musculaire de préhension [Griffith et al. 1989, Buxton et al. 1992] ou les modifications hémodynamiques observées au cours d'un "stress orthostatique" [Christensen et al. 1982]. Cette fatigue est multifactorielle; elle dépend à la fois de modifications neuro-endocriniennes, métaboliques, cardio-respiratoires, musculaires et psychologiques [Schroeder et al. 1993]. L'asthénie postopératoire est corrélée à l'importance du traumatisme opératoire, mais indépendante de la durée de l'anesthésie générale, de la durée de l'acte chirurgical, de l'âge ou du sexe [Christensen et al. 1985]. Des facteurs extraneuraux ont été maintenant isolés [Carr et al. 1989]. Des cytokines, nées au sein du site inflammatoire, plus particulièrement le TNF α (tumor necrosis factor alpha) et les interleukines IL-1 et IL-6, possèdent une activité CRH-like [Moses 1994, Spath-Schwalbe et al. 1994]. Des taux élevés d'IL-6 stimulent également la production de vasopressine [Mastorakos et al. 1994]. Les cytokines dont la concentration dépend de l'agression chirurgicale peuvent activer le système nerveux central et l'hypophyse qui contiennent des récepteurs à IL-6 [Ochimi et al. 1992], cette activation est corrélée à l'importance du traumatisme [Baigrie et al. 1992].

Or, nous l'avons vu, la technique d'hypnosédation atténue la libération des cytokines. La contribution de cet effet sur la récupération postopératoire doit être confirmée et explorée. Enfin, la fatigue rapportée par les patients du groupe anesthésie générale est peut-être consécutive au coma pharmacologique induit par l'anesthésie générale. La prévention de cet état comateux pharmacologique grâce à l'hypnosédation constitue un dernier facteur pour expliquer l'accélération de la convalescence.

La réduction de la fatigue et des douleurs postopératoires, après hypnosédation, explique le sentiment subjectif de bien-être et les scores très élevés de satisfaction. La prise de conscience du rôle actif, joué par le patient au cours de l'hypnosédation peut également contribuer à ce sentiment de satisfaction. La découverte de ses propres ressources, parfois sous-estimées voire méconnues, peut motiver le patient à se prendre en charge. Il s'ensuit une accélération de la convalescence et de la reprise des activités professionnelles.

2.4. Discussion générale et perspectives de l'application clinique de l'hypnosédation en anesthésie-réanimation

L'introduction d'une nouvelle technique anesthésique impose de prouver sa faisabilité et sa sécurité. Il faut en établir les avantages par rapport aux techniques de référence (techniques de

sédation intraveineuse ou d'anesthésie générale) et démontrer une efficacité au moins égale à celle des techniques standards, sans augmentation du taux de complications. L'hypnosédation a passé cet examen avec succès. Il est étonnant de constater qu'en 10 ans, malgré les publications et les communications lors des congrès, cette technique anesthésique n'a pas encore connu l'essor qu'elle mérite. Actuellement, chaque semaine, 10 à 15 interventions chirurgicales sont réalisées sous hypnosédation dans notre institution. On retrouve un nombre équivalent si l'on considère tous les hôpitaux de Belgique. Pourquoi est-il si difficile à l'hypnosédation de s'imposer ? L'augmentation en flèche de la demande de soins médicaux, favorisée par la socialisation et la gratuité des services de santé amène, en effet, des listes opératoires de plus en plus lourdes et des horaires de travail devenus, par voie de conséquence, de plus en plus astreignants. L'introduction d'une nouvelle technique anesthésique peut donc être perçue par les différents intervenants comme consommatrice de temps opératoire déjà trop exigü. C'est ainsi qu'il est devenu de plus en plus difficile d'amener un changement dans la routine d'une équipe opératoire. De plus, les risques de l'anesthésie générale paraissent tellement faibles que le patient se laisse facilement programmer par son chirurgien à l'idée d'être opéré sous anesthésie générale. Bien entendu, l'anesthésiste-réanimateur ne peut être complètement absout de cette situation de fait car, bien souvent, son propre enthousiasme pour d'autres techniques anesthésiques est miné par les contraintes : manque de temps, d'expérience et de pratique dans d'autres techniques. Que ce soit pour l'anesthésie loco-régionale ou pour l'hypnosédation, cette expérience s'acquiert bien sûr par la répétition des actes et gestes mais également par la création d'infrastructures départementales propres à assurer la continuité de cette discipline en y développant la recherche, en y organisant l'enseignement théorique et pratique, en y assurant la supervision clinique des assistants et en y prévoyant la formation des maîtres. Tous ces facteurs ont donc contribué, au cours des dernières années, au manque d'intérêt et de conviction de la part de l'anesthésiste-réanimateur pour d'autres techniques d'anesthésie et nous assistons depuis à la formation du cercle vicieux suivant : peu d'intérêt, peu d'enseignement et peu de relève. A la lumière de toutes ces considérations, on peut se demander quelle est, à l'heure actuelle, la véritable place de l'hypnosédation.

Afin de répondre à cette question, il est important de résumer les avantages et les inconvénients de cette technique et de dégager les perspectives cliniques de l'hypnosédation en anesthésie-réanimation.

2.4.1. Avantages per et postopératoires

Le succès rapide de l'hypnosédation en chirurgie plastique dans notre institution s'explique par les avantages de cette technique par rapport aux techniques de sédations intraveineuses conventionnelles. Pendant l'opération, le patient est confortable : il est calme, immobile et coopérant, et les paramètres hémodynamiques restent stables. En un mot, cette technique procure des conditions opératoires excellentes pour le chirurgien. Les quantités de drogues anxiolytiques et analgésiques administrées au cours de l'opération sont minimales. Il s'ensuit moins de nausées et de vomissements postopératoires. La récupération postopératoire est

accélérée, la durée d'hospitalisation est raccourcie et les patients reprennent leurs activités professionnelles plus précocement. Leurs implications économiques et sociales sont évidentes. Ces observations traduisent une meilleure préservation de l'homéostasie de l'organisme consécutive à la réduction du "stress chirurgical". La participation active du patient à son anesthésie et à sa chirurgie contribue probablement à la récupération postopératoire plus rapide et à l'intense satisfaction des patients.

2.4.2. Inconvénients peropératoires

Toutefois, la technique d'hypnosédation impose des changements dans les habitudes de travail de l'équipe opératoire. Comme le patient reste conscient en cours de chirurgie, les bruits de la salle d'opération doivent être réduits : conversations limitées et chuchotées, réduction des bruits du monitoring et des alarmes, anticipation et préparation des instruments chirurgicaux, utilisation fréquente du langage non verbal. La présence constante de l'anesthésiste à côté du patient est nécessaire afin de mieux accompagner le patient et anticiper les gestes chirurgicaux plus difficiles. De plus, la connaissance du déroulement chirurgical par l'anesthésiste est très importante. Une collaboration étroite entre anesthésistes et chirurgiens devient indispensable. L'anesthésiste reste le seul interlocuteur avec le patient. Les manipulations chirurgicales doivent être douces et précises, et chaque membre de l'équipe doit garder une maîtrise de soi quoi qu'il arrive en cours de chirurgie. Toute l'équipe s'adapte non seulement aux besoins physiologiques, mais aussi aux besoins psychologiques du patient. On le comprend, tout cela implique un travail supplémentaire à l'équipe opératoire. Préserver l'autonomie du patient (en lui laissant sa conscience et une respiration spontanée) en cours de chirurgie, constitue une difficulté supplémentaire pour l'anesthésiste, qui doit gérer avec le patient des moments d'inconfort éventuel, tâche à laquelle il est mal préparé.

2.4.3. Perspectives cliniques de l'hypnosédation en Anesthésie-Réanimation

Notre expérience clinique, à savoir plus de 3500 patients opérés sous anesthésie locale et hypnosédation, confirme la faisabilité et la sécurité de cette technique anesthésique. Jusqu'à maintenant, nous avons dû convertir l'hypnosédation en anesthésie générale, en cours de chirurgie, chez 18 patients. Cette conversion s'est toujours opérée dans le calme avec l'accord du patient, mais surtout après lui avoir demandé d'émerger de son état d'hypnose. Le passage en anesthésie générale n'a jamais été motivé par un problème vital. Les raisons étaient une intervention chirurgicale plus complexe que prévu (n = 6), un inconfort suite à la position opératoire (n = 4), des douleurs peropératoires au niveau du site opératoire (n = 6) et une anxiété au moment de l'induction hypnotique (n = 2)

Cette éventualité impose une préparation identique à celle d'une anesthésie générale (jeûne, monitoring, personnel et matériel adéquat à disposition). L'hypnosédation est donc toujours réalisée par un anesthésiste pour garantir la sécurité du patient dans un environnement chirurgical. Aucun décès n'a été à déplorer dans cette série, ni aucune morbidité liée à l'hypnosédation.

Cette technique demande une attention soutenue en permanence pendant la chirurgie. Cette nouvelle situation peut donc, au début, engendrer un stress plus important chez l'anesthésiste. Mais, la dimension relationnelle de cette approche anesthésique compense largement l'investissement supplémentaire qu'elle demande et permet aux anesthésistes de découvrir autre chose que "d'endormir, surveiller et réveiller". Cette technique lance un nouveau défi à l'équipe opératoire : collaborer étroitement ensemble et ceci dans l'intérêt du patient. Tout au long de ce travail, nous avons exploré les avantages et inconvénients peropératoires et énuméré les bénéfices postopératoires de l'hypnosédation par rapport aux autres techniques anesthésiques de référence (la sédation intraveineuse consciente et l'anesthésie générale). Nous avons vu que, même si les patients signalent un peu d'anxiété et de douleur pendant la chirurgie, leur participation active à la réussite de cette technique anesthésique leur procure une grande satisfaction et améliore la récupération postopératoire. D'un point de vue économique, le coût de l'hypnosédation est nettement inférieur à celui d'une anesthésie générale. De plus, non seulement la durée d'hospitalisation est raccourcie, mais les patients peuvent reprendre leurs activités socio-professionnelles plus rapidement. Les avantages postopératoires dépassent donc largement l'investissement des différents membres de l'équipe opératoire.

C'est d'ailleurs avec la même philosophie de réduction de la morbidité péri-opératoire et de réduction de coût des soins de santé que s'est développée la chirurgie coelioscopique [Dubois et al. 1990, Reddick et al. 1990]. Très vite, cette technique chirurgicale s'est développée, en partie grâce aux firmes impliquées dans la fabrication du matériel de coelioscopie. Ce "lobbying" a probablement permis l'expansion de cette technique opératoire, souvent dans l'intérêt du patient et parfois à la recherche de l'exploit technique. La technique d'hypnosédation ne rencontre malheureusement pas le même intérêt financier des firmes pharmaceutiques ou des firmes de matériel médical. Le développement de l'hypnosédation est basé sur l'investissement personnel d'équipes opératoires qui mettent leur "savoir-faire" et leur "savoir-être" au service de patients motivés, désireux de jouer un rôle actif dans leur convalescence. Peut-être, une meilleure connaissance des mécanismes d'action des drogues anesthésiques sur le système nerveux central et de leurs conséquences à plus long terme va-t-elle progressivement nous amener à mieux cibler notre technique anesthésique. Les interactions, entre modifications de l'état de conscience d'une part et fonction cognitive d'autre part, ouvrent la porte à de nombreuses recherches dans les domaines de la psychoneuroendocrinologie et de la neuroanatomie fonctionnelle.

De plus en plus d'études s'intéressent aux conséquences de la chirurgie et de l'anesthésie sur la fonction cognitive postopératoire. Après pontage aorto-coronaire, à la sortie de l'hôpital, les performances des tests cognitifs diminuent chez 53 % des patients [Newman et al. 2001]. Cette dysfonction persiste chez 36 % des patients 6 semaines après l'opération et chez 24 % des patients après 6 mois. Cinq ans après la chirurgie, 42% des patients présentent une baisse de leurs performances. Même si on peut formuler des critiques à l'égard de cette étude, notamment en raison de l'absence de groupe contrôle (d'âge et de niveau socio-culturel identique au groupe étudié), il est inquiétant de constater l'importance des perturbations de la

fonction cognitive après une phase de récupération. Même si la cognition s'altère avec l'âge, une telle dégradation n'a jamais été signalée dans les études étudiant l'impact du vieillissement sur cette fonction. Toutefois, ces patients cardiaques souffrent probablement d'une athérosclérose généralisée qui touche à la vascularisation du cerveau [Mrak et al. 1997]. Cette population est donc à très haut risque de troubles cognitifs [Keefover 1998]. Néanmoins, la chirurgie et peut-être surtout la chirurgie sous circulation extracorporelle, et l'anesthésie peuvent induire des problèmes cognitifs à long terme [Moller et al. 1998]. La contribution du coma pharmacologique à cette observation est actuellement en cours d'investigation par notre équipe [Joiris 2000-2001]. Informer et conseiller le patient, lui proposer, si le type de chirurgie le permet, des techniques anesthésiques qui lui laissent sa conscience tout en lui garantissant du confort constitueront probablement le "gold standard" d'une prise en charge anesthésique.

Tout au long de ce travail, nous avons signalé les avantages per et postopératoires en associant les techniques hypnotiques à celles d'une sédation intraveineuse consciente et l'infiltration du site opératoire par l'anesthésie locale. Ces avantages dominent largement les inconvénients imposés par cette technique à l'équipe opératoire, qui doit adapter son travail à des patients conscients. La prise en charge du patient devient globale : corps/esprit dans une relation empathique de respect mutuel. Cet équilibre favorable à l'hypnosédation justifie l'énergie déployée pour l'appliquer à d'autres interventions chirurgicales. Toutefois, laissons la raison diriger nos efforts pour le plus grand bien de nos patients et à l'abri de la recherche d'un exploit technique.

DEUXIEME PARTIE

**Contribution à l'étude des corrélats cérébraux
du processus hypnotique et de son effet modulateur
sur la perception douloureuse**

CHAPITRE 3

PROCESSUS HYPNOTIQUE

3.1. Neuro-anatomie fonctionnelle du processus hypnotique

3.1.1. *Corrélat neurophysiologiques de l'état hypnotique*

La recherche sur les indicateurs physiologiques de l'hypnose a suivi diverses voies de recherche, que nous résumons brièvement : échelle d'hypnotisabilité, enregistrements des paramètres physiologiques vitaux, étude des mouvements oculaires, étude de l'électroencéphalogramme (EEG) et de l'électro-oculogramme (EOG), ainsi qu'étude des potentiels évoqués (PE). Il apparaîtra, à la lecture de ces lignes, qu'aucun marqueur objectif spécifique de l'état hypnotique n'a jusqu'à présent été découvert.

La mise au point d'*échelles d'hypnotisabilité* [Shor et al. 1962, Weitzenhoffer et al. 1962, Morgan et al. 1978-79a, Morgan et al. 1978-79b] a permis d'ouvrir l'hypnose à une expérimentation en laboratoire et standardiser les inductions et les suggestions hypnotiques. Cependant, ces échelles ont un intérêt limité et ont essentiellement conduit à la confusion entre hypnotisabilité et suggestibilité. Or, ces deux notions sont bien distinctes : l'hypnotisabilité fait référence à la facilité avec laquelle chaque individu accède à un mode de fonctionnement psychique particulier, l'hypnose. Par contre, la suggestibilité fait référence à la disposition psychique qui induit un sujet à se soumettre et accepter facilement toute proposition émise à son égard et à y obéir.

De même, les paramètres physiologiques vitaux tels que PA, FC, FR, T° [Jana 1967, Tebecis et al. 1976, Harris et al. 1993, DeBenedittis et al. 1994, Ray et al. 2000] du fait qu'ils varient en fonction des suggestions hypnotiques, ne constituent pas un critère spécifique du processus hypnotique.

La première hypothèse neurophysiologique de l'hypnose propose une *asymétrie de fonctionnement hémisphérique*. L'hypothèse d'une activation préférentielle de l'hémisphère droit en état hypnotique était basée sur l'observation de la direction des mouvements oculaires [Bakan 1969, Gur et al. 1973]. Selon cette hypothèse, chacun des hémisphères cérébraux apporterait une appréhension différente de la réalité. Le cerveau gauche serait prédominant dans les activités verbales, analytiques, rationnelles et logiques, le cerveau droit interviendrait surtout dans le fonctionnement imaginaire et holistique [Hugdahl et al. 1989]. Les travaux de Gruzelier [Gruzelier et al. 1984] se basant sur l'identification tactile d'objets placés dans la main gauche et la main droite montrent qu'au repos les participants tous droitiers et très hypnotisables ont une prédominance hémisphérique gauche au repos et que cette prédominance diminue une fois que les volontaires sont en hypnose, ce qu'ils mettent en relation avec une inhibition de l'hémisphère gauche. Ils confirment ces observations par des tests neuropsychologiques (génération de catégorie de mots, de lettres, dans une catégorie

sémantique, dextérité des doigts et latéralité) [Gruzelier et al. 1993]. Pourtant, comme le soulignent P. Jasiukaitis et al [Jasiukaitis et al. 1997], ni les tests neurophysiologiques, ni les enregistrements EEG n'apportent la preuve d'une prédominance hémisphérique droite, hypothèse progressivement abandonnée. La latéralité du regard traduirait un fonctionnement hémisphérique préférentiel : le fonctionnement hémisphérique gauche induirait des mouvements oculaires latéraux vers la droite et celui de l'hémisphère droit des mouvements oculaires vers la gauche. Ainsi, dans l'étude des mouvements oculaires latéraux, les auteurs ont constaté que les individus très hypnotisables ont des mouvements oculaires latéraux plus souvent dirigés vers la gauche, ce qui signifierait un fonctionnement hémisphérique droit [Bakan 1969, Gur et al. 1973, Gabel 1988]. Ils étudient, sur 86 volontaires, les réponses idéomotrices sous hypnose et observent que les sujets droitiers et très hypnotisables répondent plus souvent avec la partie gauche du corps. Cependant, Otto-Salaz et al [Otto-Salaz et al. 1992], utilisant un nombre plus important de participants (n = 1269), n'ont pu confirmer cette asymétrie. Les *mouvements oculaires verticaux* ont également été étudiés en relation avec l'hypnotisabilité. Dans certaines études, la capacité de maintenir le regard vers le haut pendant la fermeture des paupières serait un signe de haute hypnotisabilité, encore appelée "eye roll sign" [Spiegel 1972]. Cependant, la présence de ces mouvements oculaires verticaux ne constitue pas un marqueur spécifique. Par contre, l'apparition de mouvements oculaires lents ondulatoires de faibles amplitude et fréquence, en cours d'hypnose, reste une observation clinique fréquente [Weitzenhoffer 1969]. Ces mouvements peuvent être également observés lors d'introspection et lors de mémorisations d'événements.

La première tentative de corrélérer la latéralité du rythme EEG et hypnotisabilité fut proposée par Morgan [Morgan et al. 1971]. Le rythme α au niveau de l'hémisphère droit diminuerait lors de tâches cognitives impliquant directement cet hémisphère. Cependant, ils ne trouvent pas de différences significatives dans les activités α au niveau de l'hémisphère droit chez les sujets très hypnotisables comparés aux personnes peu hypnotisables, résultats confirmés plus tard [Morgan et al. 1974]. MacLeod et De Pascalis, en utilisant l'EEG digitalisé pour évaluer la spécificité hémisphérique ne trouvent aucun résultat significatif [MacLeod-Morgan et al. 1982, De Pascalis et al. 1988]. Les études électro-encéphalographiques ont ensuite été utilisées afin de cerner le ou les critères neurophysiologiques du processus hypnotique. Initialement, l'idée que les modifications de *l'activité électrique cérébrale pouvaient se traduire par des tracés caractéristiques* a été séduisante mais l'enthousiasme a dû progressivement être tempéré.

Déjà en 1971, Morgan et al [Morgan et al. 1971] étudient les rythmes α (8 – 12,75 Hz) sous hypnose. Il faut cependant savoir que les corrélats neuronaux du rythme alpha restent débattus [Adrian et al. 1934, Stam et al. 1999]. Dans tous les cas, ce rythme n'est certainement pas spécifique ni du processus hypnotique, ni de l'hypnotisabilité comme le mentionnent Perlini et Spanos dans leur revue de la littérature [Perlini et al. 1991]. Dans les travaux d'Ulett et al en 1972 [Ulett et al. 1972], Crawford et al en 1989 [Crawford et al. 1989], Sabourin et al en 1990 [Sabourin et al. 1990] et Lubar et al en 1991 [Lubar et al. 1991], d'autres rythmes furent proposés comme étant la signature d'une hypnotisabilité plus importante. Ainsi, la présence

de rythmes β_1 (13-15,75 Hz) était analysée et les sujets très hypnotisables présentent moins de β_1 que les peu hypnotisables, aussi bien en cours d'hypnose qu'à l'état de veille normal. On ne peut pourtant pas considérer les rythmes β comme étant spécifiques du processus hypnotique [De Pascalis et al. 1996]. D'autres suggèrent une diminution du rythme δ (0,15 - 3,75 Hz) dans l'hémisphère droit des individus hypnotisables [De Pascalis et al. 1996]. Quant au rythme theta (4-7,75 Hz) comme signature d'un processus hypnotique, il reste peu spécifique [Williams et al. 2001] même si les travaux de Crawford [Crawford 1990] et Sabourin [Sabourin et al. 1990] observent une augmentation θ dans les deux hémisphères en cours d'hypnose, surtout aux niveaux frontal, central et occipital. En effet, des rythmes theta apparaissent également lors de la somnolence [Spiegel et al. 1985, Jasiukaitis et al. 1996] et après usage de méthadone ou d'alcool [Kooi et al. 1978] ou même lors de tâches d'attention focalisée [Basar-Eroglu et al. 1992]. Elles ne présentent donc pas une signature du processus hypnotique. La présence des rythmes 40 Hz (36 - 44 Hz), longuement étudiée par l'équipe de De Pascalis [De Pascalis et al. 1989], est, elle aussi, trop fréquente pour être caractéristique du processus hypnotique. Ainsi, dans ces travaux, le contenu émotionnel positif ou négatif pouvait influencer une prédominance de ces rythmes dans un hémisphère par rapport à l'autre; cependant ces résultats restent difficilement reproductibles par d'autres équipes. En résumé, aucune activité EEG ne constitue un critère neurophysiologique du processus hypnotique à l'heure actuelle.

Les *potentiels évoqués* (PE) ont été proposés comme marqueurs indépendants du processus hypnotique. Malheureusement, les études expérimentales sur les potentiels évoqués comme marqueurs du processus hypnotique souffrent de problèmes méthodologiques [Dixon et al. 1992] et restent donc peu reproductibles. Les modifications de potentiels évoqués précoces (latence inférieure à 100 ms) ou tardifs (latence entre 100 et 500 ms) ne se sont montrées ni plus reproductibles, ni plus spécifiques que les autres marqueurs de l'état hypnotique. Aareed Barabasz [Barabasz et al. 1999] suggère que les contradictions observées dans les résultats de la littérature proviennent probablement des types de suggestions hypnotiques proposés [Spiegel et al. 1985, Jasiukaitis et al. 1996]. Ainsi, chez l'individu hypnotisable, en cours d'hypnose, les hallucinations négatives (comme modifier la vision d'un écran par l'arrivée d'un brouillard épais ou se rendre sourd et ne plus entendre un son) augmentent l'amplitude de P300 auditif et visuel, alors que les hallucinations positives (comme avoir une hallucination d'un objet devant un écran qui cache alors sa visibilité, ou s'imaginer d'utiliser des "boules quiès" pour ne plus entendre un bruit) les diminuent. De même, la variabilité des PE selon le protocole hypnotique utilisé a été rapportée par H. Crawford et al [Crawford et al. 1998], les potentiels évoqués somato-sensoriels enregistrés lors de l'analgésie hypnotique diminuent l'amplitude du P100 et du P300 alors que la focalisation sur le stimulus nociceptif en hypnose augmente le P100 sans modifier le P300 [Spiegel et al. 1989]. Danziger et al en 1998 [Danziger et al. 1998] rapportent une diminution de l'amplitude de la réponse tardive du potentiel évoqué somesthésique. Actuellement, les différents potentiels évoqués ne peuvent être utilisés comme signature du processus hypnotique.

Le développement de la *neuroimagerie fonctionnelle*, dès les années 80, a permis d'explorer plus avant le fonctionnement du cerveau alors qu'il exécute une tâche spécifique. Afin de mieux comprendre les mécanismes du processus hypnotique, quelques chercheurs se sont attachés à mesurer l'hémodynamique et le métabolisme cérébral pendant l'hypnose.

En 1985, Baer et al [Baer et al. 1985] mesurent le débit sanguin cérébral comme index de fonctionnement cérébral chez 3 patients par la technique d'inhalation continue de $C^{15}O_2$ et utilisent la tomographie à émission de positons (TEP); ils n'ont observé aucune asymétrie hémisphérique chez les sujets en état d'hypnose et aucun pattern d'activité cérébrale particulier. Von Hansjürgen K. Meyer et al [Meyer et al. 1989] en 1989 explorent, par TEP, le débit sanguin cérébral régional par inhalation de Xe^{133} chez 12 sujets volontaires. En cours d'hypnose, les sujets réalisaient une lévitation du bras droit. Ainsi, les auteurs constatent une augmentation du débit cortical bilatéralement variant de 3 à 13 %, avec une activation dans les régions temporales supérieures que les auteurs mettent en rapport avec une écoute attentive des suggestions hypnotiques en cours d'hypnose. Peter Halama [Halama 1989], utilisant du Technetium-Hexamethyl-Propylenamine-Oxime (HMPAO), examine 17 patients souffrant de problème psychiatrique. En cours d'hypnose, il observe chez ces patients une activation des régions frontales, surtout droites. L'étude de H. Crawford et al [Crawford et al. 1993], utilisant le Xénon¹³³, montre des modifications du débit cérébral régional en cours d'analgésie hypnotique. Chez 11 sujets sains (5 très hypnotisables et 6 peu hypnotisables) lors de l'analgésie hypnotique, une augmentation significative du débit au niveau des cortex somato-sensoriels et orbito-frontaux fut observée dans le groupe des sujets très hypnotisables. Cependant, cette technique d'acquisition souffre d'une mauvaise résolution. En 1995, M. Grond et collaborateurs [Grond et al. 1995] s'intéressent aux modifications régionales du métabolisme de glucose lors d'une catalepsie sous hypnose. Chez 15 sujets très hypnotisables utilisant le [^{18}F] fluorodésoxyglucose, ils n'observent aucun accroissement ou diminution significatif du métabolisme glucidique cérébral global sous hypnose (en moyenne 4 %), par contre une augmentation de l'activité régionale s'observe dans les cortex sensori-moteur (catalepsie d'un bras) et une désactivation relative est observée dans les cortex occipitaux.

Les données de la littérature concernant des corrélats neurophysiologiques du processus hypnotique ont réellement progressé depuis le moment où l'analyse statistique tridimensionnelle améliore la description de la distribution régionale de l'activité cérébrale. Cependant, les différences dans les protocoles expérimentaux et les différents types d'hypnose étudiés (analgésie hypnotique, catalepsie, régression en âge, hallucinations visuelles ou auditives) peuvent, en partie, expliquer les quelques résultats variables d'un laboratoire à l'autre. Dans certaines études, le faible nombre de sujets étudiés et la réalisation des multiples tests statistiques sur des mesures non indépendantes accroissent le risque de fausses localisations. Enfin, le placement visuel des régions d'intérêt ne permet pas d'atteindre une précision anatomique optimale.

Ainsi, en 1995, lorsque notre équipe a commencé à investiguer le processus hypnotique, la description de la distribution de l'activité métabolique cérébrale régionale reste mal connue. C'est ce qui nous a poussé à entreprendre l'étude dont la méthodologie et les résultats sont détaillés dans les chapitres suivants.

Une étude publiée en 1997 dans la revue "Science" [Rainville et al. 1997] et s'intéressant à la composante affective d'une perception nociceptive utilise les techniques hypnotiques dans leur protocole expérimental. En effet, les auteurs proposent aux volontaires de maintenir constante sous hypnose la composante sensation d'un stimulus nociceptif (main gauche plongée dans l'eau chauffée à 47° C) et de modifier uniquement la composante affective en augmentant ou diminuant l'inconfort du stimulus nociceptif. Ainsi, ils concluent qu'une région particulière du cerveau, le cortex cingulaire antérieur (AB 24 a) encode l'inconfort d'un stimulus nociceptif. L'activité dans le cortex cingulaire antérieur augmente significativement avec l'augmentation de l'inconfort du stimulus sous hypnose. Des résultats similaires ayant été observés par notre équipe [Faymonville et al. 2000] en 2000 explorant la modulation de la perception nociceptive sous hypnose, suggèrent que non seulement la composante affective, mais également la sensation d'un stimulus nociceptif elle-même est modulée par l'activité du cingulaire antérieur. Nous reviendrons plus en détail sur cette étude. Szechtman et al [Szechtman et al. 1998] en 1998 étudient les régions cérébrales activées lors de la perception auditive réelle, lors d'hallucination auditive sous hypnose et lors d'un effort d'imagerie mentale auditive chez 8 sujets capables de produire une hallucination auditive sous hypnose et chez 6 sujets très hypnotisables mais incapables de produire de telles hallucinations auditives sous hypnose. Chez les 8 sujets capables d'hallucinations auditives, l'illusion d'une perception externe et la clarté de cette illusion hypnotique corrélaient avec une augmentation du débit régional dans le cortex cingulaire antérieur (AB 32). Par contre, les 6 sujets incapables de produire cette hallucination auditive montrent une activation dans les cortex auditifs associatifs (AB 22) et non dans le cortex cingulaire antérieur. De plus, en écoutant réellement les sons, les sujets capables de générer des hallucinations des sons activent davantage les régions auditives des lobes temporaux que les sujets qui en sont incapables. Ceci montre que cette capacité hallucinatoire peut être mobilisée pour amplifier une perception ordinaire.

Plus récemment, les mécanismes cérébraux de l'induction hypnotique et des suggestions d'analgésie hypnotique ont été étudiés chez 8 volontaires, utilisant la technique de H₂¹⁵O. Retenons qu'un hypermétabolisme particulièrement marqué des lobes occipitaux (g > dr), dorso-latéral frontal gauche, l'insula gauche, gyrus temporal droit et du cortex cingulaire antérieur droit avec un hypométabolisme dans le lobule pariétal inférieur droit, le précunéus et le cortex cingulaire postérieur ont été décrits par Rainville et collaborateurs [Rainville et al. 1999] en 1999; ces résultats viennent confirmer nos observations (accepté pour publication en 1997) [Maquet et al. 1999].

Stephen Kosslyn et collaborateurs [Kosslyn et al. 2000] en 2000 décrivent la distribution du débit sanguin cérébral lors d'illusions visuelles de perception de couleurs sous hypnose. Le but de cette étude était de comprendre si le processus hypnotique peut moduler la perception des couleurs et d'observer ainsi les changements de fonctionnement cérébral d'une expérience subjective d'illusion de couleurs. Sous hypnose, les aires cérébrales impliquées (fusiforme et lingual) dans la perception des couleurs sont activées. Cette activation s'observe quand le sujet sous hypnose regarde un panneau gris ou coloré. A l'inverse, les régions diminuent en activité

si, sous hypnose, on demande aux sujets de voir un panneau gris quel que soit le stimulus présenté (gris ou coloré).

Cette brève revue de la littérature montre que le processus hypnotique ne se caractérise pas par un ou des corrélats neurophysiologiques spécifiques mais s'accompagne de modifications du débit sanguin cérébral des régions corticales et sous-corticales. Leur topographie dépend étroitement des consignes ou suggestions données en cours d'hypnose, ce qui suggère qu'au niveau cérébral les suggestions hypnotiques sont traitées en réseau et amènent un fonctionnement cérébral particulier impliquant beaucoup de régions corticales et sous corticales.

3.1.2. Méthodes utilisées dans l'exploration de la neuro-anatomie fonctionnelle du processus hypnotique

3.1.2.1. Population

Cette étude (annexe 8) a reçu l'approbation du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège. Des sujets volontaires entre 20 et 40 ans ont été recrutés parmi le personnel médical et paramédical travaillant au Centre Hospitalier. Tous étaient droitiers selon l'échelle d'Edimbourg [Oldfield 1971]. Aucun n'avait d'antécédent personnel de maladie médicale ou psychiatrique, de traumatisme crânien ou d'intervention chirurgicale grave. Aucun ne buvait régulièrement d'alcool, ne prenait de médication psychotrope ou n'utilisait de drogues illicites. Parmi 30 volontaires testés, 15 ont été retenus pour l'expérimentation. Leur score était au moins de 8 sur 12 d'après les échelles d'hypnotisabilité de Stanford, Forme C [Weitzenhoffer et al. 1962]. Chacun d'eux devait passer deux sessions préparatoires afin de se familiariser avec l'état hypnotique (H), puis à bien distinguer cet état de l'imagerie mentale (IM). Des informations concernant un vécu agréable (des vacances) étaient collectées lors d'une interview précédant les séances d'entraînement.

Neuf volontaires ont été sélectionnés pour la première expérience (7 femmes, 2 hommes, moyenne d'âge 30 ans, extrêmes de 23 - 38 ans). Des électrodes de polygraphie étaient placées, pour enregistrer l'électroencéphalogramme (C3-A2 et C4-A1), l'électromyogramme de surface (EMG), capté au menton, et les mouvements oculaires horizontaux (EOG). Un cathéter veineux était inséré dans une veine de l'avant-bras gauche du volontaire. Afin de limiter les mouvements de la tête, un masque en plastique thermo-formable était moulé sur le visage du sujet et solidarisé au pose-tête du tomographe. Ce type de montage est connu pour limiter de manière efficace les mouvements de la tête [Green et al. 1994]. Des écouteurs étaient adaptés à chaque volontaire. La tête du sujet était alors introduite dans le tomographe et placée, en référence à la ligne orbito-méatale, 20 mm au-dessus d'elle. Une acquisition de transmission était obtenue, pour la correction de l'atténuation des photons. Ensuite, les données expérimentales étaient acquises, par six fois, tout au long de l'expérience.

3.1.2.2 Acquisitions des données tomographiques

Chaque sujet recevait six injections d'eau marquée à l'oxygène-15. L'infusion de 30 millicuries (1110 MBq) dans 10 ml de liquide physiologique s'effectuait de façon complètement automatisée, en une minute, par voie intraveineuse. Le moment de l'injection était décidé lorsque le volontaire signalait par un mouvement du pied que l'état de conscience recherché était présent et lorsque la polygraphie et l'observation montraient des signes stables de cet état de conscience recherché. Afin d'éviter de prolonger l'expérimentation par de multiples inductions hypnotiques, les acquisitions sous hypnose (H) étaient réalisées au milieu de la session expérimentale (imagerie mentale = IM, H, H, H + couleur, H + couleur, IM, voir plus loin). Les acquisitions étaient assurées par un tomographe Siemens CTI 951 R 16/31 en mode bidimensionnel. Chaque scanner se composait de deux séquences. La première d'une durée d'une minute estimait le bruit de fond résiduel. La deuxième suivait immédiatement et coïncidait avec l'arrivée de l'eau marquée dans la circulation sanguine cérébrale. Cette séquence intégrait l'activité cérébrale pendant 120 secondes. La reconstruction des images incluait une correction d'atténuation basée sur les mesures faites lors du scanner de transmission, ainsi qu'une correction pour le bruit de fond. Nous avons réalisé une deuxième étude utilisant les mêmes conditions techniques.

3.1.2.3 Conditions expérimentales

a) *Expérience I*

Dans la première expérimentation, chaque sujet était scanné deux fois dans chacune des trois conditions. Dans la première condition (I), le sujet éveillé, en état de conscience habituel, écoutait des informations autobiographiques concernant un moment de ses vacances et était invité à faire de l'imagerie mentale (IM) à partir de ces informations en restant en état de conscience habituelle, évitant de se placer en état hypnotique lors de cette condition.

La deuxième condition (II) comportait une induction hypnotique classique : fixation d'un point, relaxation progressive des muscles du corps puis accompagnement dans le vécu agréable que le sujet avait demandé de revivre. C'était le même souvenir de vacances que dans la première condition sauf que le sujet le "revivait" sous hypnose (H). On considérait que le sujet avait atteint l'état hypnotique si l'oculographe enregistrait des lents mouvements oculaires latéraux [Weitzenhoffer 1969] et l'acquisition débutait après que le sujet ait confirmé l'état par un mouvement des pieds.

La troisième condition (III) utilisait toujours l'état hypnotique mais en forçant davantage l'hallucination des couleurs préférées des sujets. Avant l'acquisition, les sujets confirmaient la présence d'objets ou des scènes de couleurs vives. Durant toutes les acquisitions, tous les sujets avaient les yeux fermés et étaient couchés, immobiles sur la table de scanner. Les bruits ambiants et la lumière étaient réduits. Le même expérimentateur (MEF) parlait au sujet durant les différentes conditions expérimentales. A la

fin de l'expérience, il était demandé au sujet de décrire ce qu'il avait vécu. Après la description spontanée, des questions supplémentaires étaient parfois posées au sujet pour obtenir plus de précision quant à son contenu mental.

b) Expérience II

La deuxième expérimentation était destinée à évaluer la distribution du débit sanguin régional pendant la remémoration d'événements autobiographiques utilisant l'imagerie mentale et qui servait de condition contrôle dans la première expérimentation.

Six sujets (4 femmes, 2 hommes, âge moyen 29 ans, extrêmes 24 - 39 ans) furent retenus après sélection. L'installation des sujets sur la table de scanner, ainsi que les acquisitions, furent identiques à la première expérimentation.

Les trois conditions d'acquisition étaient réalisées toutes à l'état de veille habituelle et confirmées par le sujet par un mouvement du pied.

Dans la première condition (IV), le sujet fermait les yeux et la consigne était de "vider l'esprit".

La deuxième condition (V) invitait les sujets à faire de l'imagerie mentale basée sur des événements autobiographiques agréables (les vacances).

Lors de la troisième condition (VI), le sujet écoutait les mêmes stimuli mais passés à l'envers. Ce procédé procurait une stimulation auditive comparable mais sans contenu sémantique. L'ordre des injections respectait un carré latin.

3.1.2.4. L'analyse des données en tomographie à émission de positons

Les données tomographiques ont été analysées par cartographie statistique paramétrique [Friston et al. 1995b]. Les six acquisitions de chaque sujet sont réalignées entre elles en utilisant la première comme référence [Friston et al. 1995a]. Ensuite, les images sont normalisées à l'espace stéréotaxique de référence proposé par Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988]. Les données sont alors lissées avec un filtre gaussien de 12 mm.

Dans la première expérience, l'analyse statistique a visé à estimer l'effet principal de chaque condition, c'est-à-dire de chaque état de conscience et, dans la deuxième expérience, sont venues s'ajouter trois autres conditions. L'analyse statistique, basée sur le modèle linéaire général, estimait, outre l'effet des conditions expérimentales, l'effet sujet (block effect) et l'effet du débit sanguin global (ANCOVA) [Friston et al. 1990].

L'effet de la condition est estimé pour chaque voxel. L'analyse repose sur un contraste linéaire qui détecte les régions du cerveau où le débit cérébral régional est significativement augmenté (II et III > I) ou diminué (II et III < I) en hypnose, comparé à l'état de conscience habituelle. Les régions plus activées en cours d'hypnose avec hallucination des couleurs qu'en hypnose seule (III > II) ont également été recherchées. Enfin, l'analyse explorant les régions plus activées en cours d'imagerie mentale autobiographique ont été comparées à celles activées lors de repos (V > IV). Les cartes SPM de t sont transformées en carte de Z pour les inférences statistiques. Ces cartes sont établies à un seuil de signification de $p < 0,001$ (ce qui

correspond à un score $Z > 3,09$). Une correction pour comparaisons multiples non-indépendantes, basée sur la théorie des champs gaussiens, a déterminé les voxels où la variation de débit est significative à p (corrige) $< 0,05$ lorsque l'ensemble des voxels est considéré [Friston et al. 1991, Friston et al. 1994, Friston et al. 1995b]. Les résultats détaillés ci-dessous décrivent la distribution de l'activité cérébrale, estimée par la mesure du débit sanguin régional, chez l'homme, durant l'état d'hypnose. L'interprétation des variations significatives de débit observées dans le cortex s'appuie sur la description et le rôle fonctionnel attribué à ces aires cérébrales. La neuroanatomie de ces aires et de leurs connexions intervient également dans la discussion. Ces résultats font l'objet d'une publication (annexe 8).

3.1.3. Résultats et discussion

Notre but principal visait à mettre en évidence la distribution des régions cérébrales dont le débit sanguin cérébral augmente ou diminue particulièrement durant le processus hypnotique.

3.1.3.1. Résultats

a) Expérience I

L'analyse a porté sur les 9 sujets décrits au point 3.1.2.1., dont tous sont entrés en état d'hypnose après l'induction. Ils sont restés dans cet état jusqu'à la fin du 6^{ème} scanner comme le prévoyait le protocole expérimental. Tous les sujets ont confirmé la présence subjective du processus hypnotique par un mouvement du pied juste avant chaque acquisition. Durant l'état hypnotique avec hallucination des couleurs, tous les sujets rapportaient des visions d'objets en couleur.

L'enregistrement électroencéphalographique *durant l'état d'hypnose* ne montrait aucun signe de sommeil (fuseaux, K complexes), mais un rythme d'éveil fragmenté et remplacé, par moment, par une activité theta (θ). L'oculogramme enregistrait systématiquement des mouvements oculaires lents et l'électromyogramme confirmait un relâchement musculaire important.

Résultats cartographiques statistiques

Une augmentation significative de débit sanguin cérébral en hypnose (conditions II et III) s'observe dans 4 régions (tableau XIII, figure 2). La première et la plus importante comprend les cortex visuels extrastriés (Aire de Brodmann = AB 18, 19) préférentiellement gauche, le lobule pariétal inférieur (AB 40), le cortex précentral adjaçant au prémoteur (AB 6) et, en profondeur, la partie ventrolatérale du cortex préfrontal (AB 45). La deuxième région est située à droite et comprend le cervelet et le cortex occipital (AB 18). Enfin, les deux

dernières aires se situent dans le cortex cingulaire antérieur droit (AB 24/32) et le cortex occipito-temporal gauche (AB 37).

Une diminution du débit sanguin cérébral en hypnose (tableau XIV, figure 3) s'observe dans les cortex temporaux droit (AB 21, 22) et gauche (AB 20, 21, 38, 39), une portion du cortex préfrontal centrée sur les aires 8, 9, 10 au pôle frontal et, sur la ligne médiane, le précunéus (AB 7) et le cortex cingulaire postérieur (AB 39) et à droite le cortex prémoteur (AB 6/8) et l'hémisphère cérébelleux.

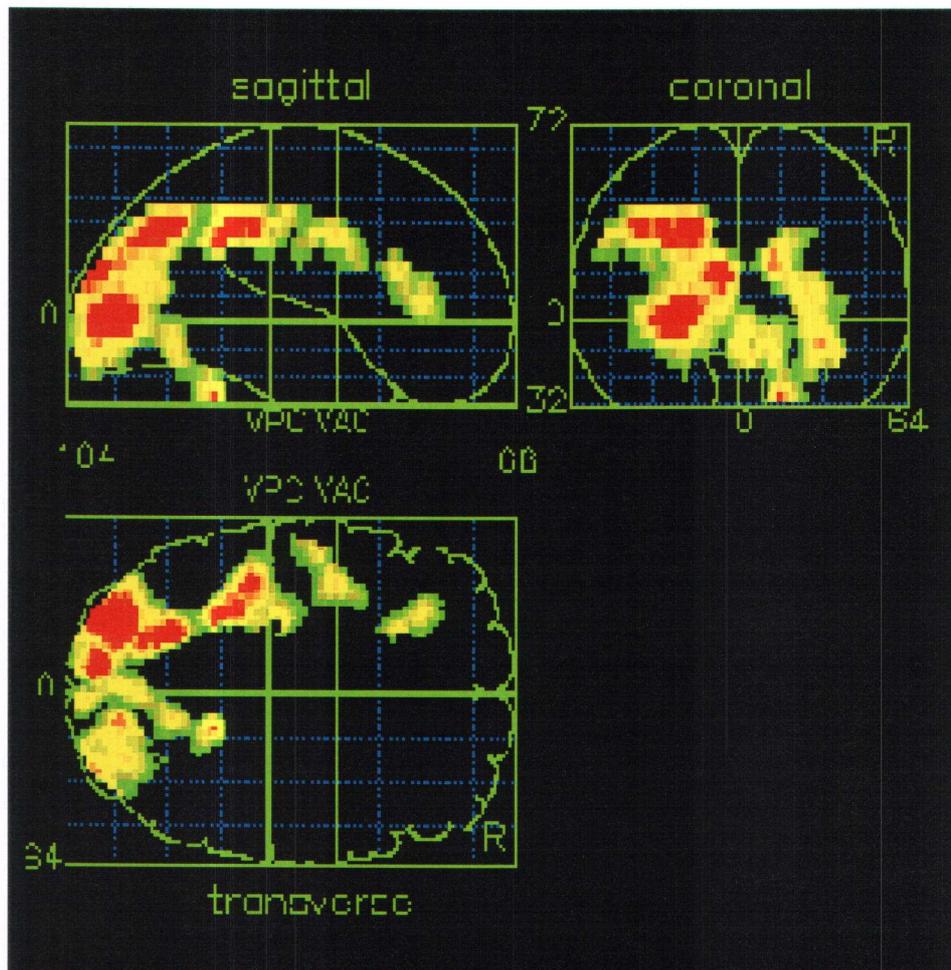
Aucune variation significative du débit cérébral régional n'est observée lors de la comparaison III et II (effet de l'hallucination de couleurs sous hypnose).

Tableau XIII :

Régions cérébrales dont l'activité est significativement plus élevée en cours d'hypnose par rapport à l'imagerie mentale : localisation des voxels aux scores significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988].

Régions cérébrales	AB	x	y	z	Score Z	P corrigé
Cortex occipital gauche	18	-24	-96	-4	4,30	0,032
		-30	-76	0	4,71	0,006
		-24	-82	0	5,05	0,001
	19	-30	-68	-4	4,37	0,024
		-20	-62	36	5,37	< 0,001
37	-50	-56	-20	4,92	0,002	
Cortex occipital droit	18	2	-78	-4	4,73	0,006
		6	-70	-8	4,24	0,039
Lobe pariétal inférieur gauche	40	-24	-48	28	5,66	< 0,001
		-40	-34	32	4,88	0,003
Cortex précentral gauche	4	-48	-8	32	4,63	0,008
	4/6	-36	-4	32	4,39	0,022
	4/43	-42	-10	20	4,27	0,035
		-26	-22	36	4,44	0,018
Cortex préfrontal gauche	45	-28	26	8	5,45	< 0,001
		-24	22	16	5,16	0,001
		-28	12	20	4,61	0,009
Cortex cingulaire antérieur droit	24/32	14	32	16	4,43	0,019
Cervelet droit		16	-52	-28	5,85	< 0,001
		10	-64	-12	4,96	0,002

Figure 2



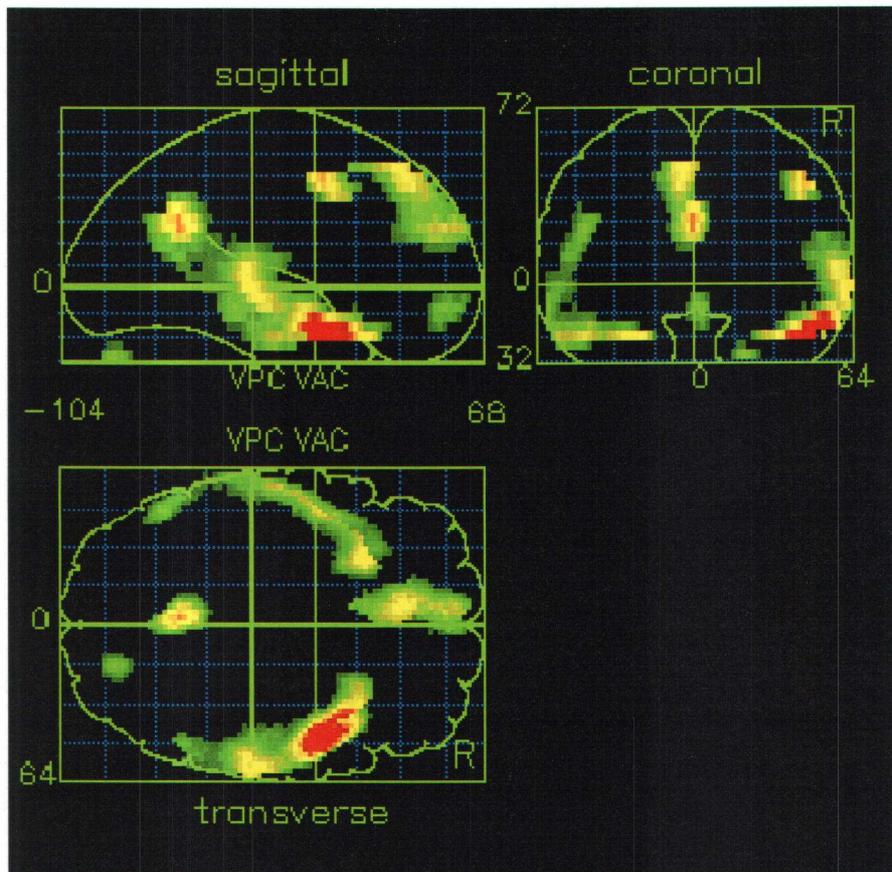
Localisation des voxels dont le débit est plus élevé en hypnose que pendant les conditions contrôles. Les résultats sont affichés dans une vue tridimensionnelle du cerveau en transparence, dans l'espace de Talairach [Talairach et al. 1988], à un seuil de $P < 0,05$ (corrigé pour analyse multiple).

Tableau XIV :

Régions cérébrales dont l'activité est significativement moindre en cours d'hypnose comparée à l'imagerie mentale : localisation des voxels aux scores significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann (AB) ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988].

Régions cérébrales	AB	x	y	z	Score Z	P corrigé
Cortex temporal gauche	20	-56	-16	20	4,71	0,006
	21	-46	0	20	4,91	0,003
		-60	-34	8	4,23	0,041
	38	-26	16	20	5,29	< 0,001
		-40	8	20	4,47	0,017
	39	-46	-64	4	4,41	0,021
Cortex temporal droit	21	48	0	16	7,11	< 0,001
		60	-24	4	5,28	< 0,001
	22	56	-30	4	5,12	0,001
Cortex préfrontal médian	8	-6	34	4	5,10	0,001
		-4	26	8	4,86	0,003
		-6	12	8	4,17	0,050
	9	-4	50	4	4,82	0,004
	10	0	50	8	4,22	0,042
Cortex prémoteur droit	6	42	2	4	5,64	< 0,001
Précunéus médian	7	-2	-56	4	5,70	< 0,001
Cervelet droit		18	-82	-28	4,35	0,026

Figure 3



Localisation des voxels dont le débit est significativement diminué en cours d'hypnose comparé à la remémoration autobiographique en conscience habituelle. Les résultats sont affichés dans une vue tridimensionnelle du cerveau en transparence, dans l'espace de Talairach [Talairach et al. 1988], à un seuil de $P < 0,05$ (corrigé).

b) Expérience II

Résultats cartographiques statistiques

Une augmentation du débit sanguin cérébral s'observe entre l'imagerie mentale autobiographique à l'état de veille habituelle (condition V) et le repos à l'état de conscience habituelle (IV) de manière bilatérale dans une vaste portion du cortex temporal, centrée sur les aires 38, 42 et 21 et 22. Du côté gauche, le cortex entorhinal et prémoteur (AB 6) montrent une augmentation significative du débit cérébral sanguin (tableau XV).

Tableau XV :

Régions cérébrales dont l'activité augmente en imagerie mentale autobiographique comparée au repos : localisation des voxels aux scores significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988].

Régions cérébrales	AB	x	y	z	Score Z	P corrigé
Cortex temporal gauche	21	-56	-26	0	6,34	< 0,001
	22	-58	-40	4	5,01	0,002
		-50	-2	-4	4,85	0,003
	38	-46	6	-12	4,50	0,014
	42	-38	-28	8	4,61	0,009
Cortex temporal droit	21	52	-10	-4	5,25	0,001
		48	-2	-12	4,96	0,002
	22	52	-28	4	7,17	< 0,001
	38	40	12	-12	5,30	< 0,001
Cortex prémoteur gauche	6	-38	-2	44	4,87	0,003
Mésiotemporal gauche	28	-22	10	-20	4,41	0,021
Encéphale basal gauche		-10	2	-8	4,66	0,007
Encéphale basal droit		22	4	-8	5,39	< 0,001

3.1.3.2. Discussion

3.1.3.2.1. Authenticité du processus hypnotique

Notre protocole expérimental repose, de façon critique, sur la reconnaissance de l'état hypnotique et sa différenciation par rapport aux tâches contrôles : repos et imagerie mentale autobiographique. Rappelons qu'il n'existe aucun moyen objectif qui puisse certifier l'état d'hypnose. Cependant, quatre arguments suggèrent la présence de celui-ci chez nos volontaires pendant les acquisitions tomographiques, à l'exclusion d'autres états tels le sommeil ou une hypnose factice.

Premièrement, avant chaque enregistrement tomographique, les volontaires confirment le vécu subjectif de l'état hypnotique par un mouvement du pied. La description que le sujet rapporte de son état hypnotique, basée sur la remémoration d'un souvenir personnel agréable, comporte des impressions sensorielles, essentiellement visuelles, kinesthésiques et motrices. Il s'agit en fait d'hallucinations et non de perceptions puisqu'elles surviennent en l'absence de stimuli extérieurs. Cette imagerie vivace, polymodale envahit la conscience de l'individu sans pour autant lui demander un effort actif d'imagerie mentale. Les moments agréables défilent devant ses yeux sans qu'il puisse les contrôler. Par contre, lors de l'imagerie mentale, les

volontaires rapportent que cette tâche leur demande un effort d'attention et d'imagination. Les images y défilent selon une suite chronologique logique, contrôlée par le sujet. L'imagerie générée est surtout visuelle, plus rarement kinesthésique ou motrice.

Deuxièmement, l'EEG indique l'absence de sommeil durant les acquisitions tomographiques. L'état hypnotique ressemble à un état de relaxation importante, voire de somnolence, le tracé EEG montre un morcellement du rythme alpha sans fuseaux ou complexes K.

Troisièmement, l'EOG montre la présence de mouvements oculaires lents enregistrés en cours d'hypnose. Ceci nous paraît un paramètre utile non seulement en clinique mais également en recherche [Tebecis et al. 1975]. Par ailleurs, ces mouvements oculaires ne peuvent être mimés volontairement [Plum et al. 1980]. Leur présence tend à prouver que nos volontaires n'essayaient pas de mimer un état d'hypnose. Même si Ruggieri et al. [Ruggieri 1999] rapportent des mouvements oculaires lors de tâches d'imagerie visuelle de mouvements (où la consigne spécifique est donnée de suivre mentalement un mouvement), les volontaires de notre étude lors de la tâche d'imagerie mentale, sans consigne spécifique, ne manifestent pas de mouvements oculaires lents, ni de saccades oculaires.

Quatrièmement, le tracé électromyographique (EMG) de surface captée au menton nous montre une détente musculaire importante comme nous l'observons d'ailleurs habituellement en clinique. Les réponses verbales et motrices des sujets sont ralenties de façon prononcée comparées au repos ou à l'imagerie mentale.

Tous ces arguments, pris isolément, ne constituent pas la preuve de la présence de l'état d'hypnose, cependant considérés ensemble, ils forment un faisceau d'arguments en faveur de la présence réelle du processus hypnotique.

3.1.3.2.2. Discussion des activations corticales et sous-corticales

En 1995, au moment où nous avons débuté les investigations par PET concernant la neuroanatomie fonctionnelle du processus hypnotique, il n'existait aucun consensus concernant l'activité cérébrale régionale sous hypnose (voir section 3.1.1). Investiguer la topographie des activations et des désactivations au niveau des différentes régions cérébrales sous hypnose nous paraît donc utile. Notre protocole expérimental propose une technique hypnotique, basée sur la revivification d'événements autobiographiques agréables, technique que nous maîtrisons par une utilisation quotidienne en chirurgie. Nos résultats montrent que, sous hypnose, il y a une activation significative des cortex occipital, pariétal gauche, précentral gauche, préfrontal gauche et du cortex cingulaire antérieur droit. Globalement, l'activation gauche est plus importante que la droite. Une désactivation relative des cortex temporaux droit et gauche, du cortex préfrontal médial, cortex prémoteur droit et du précuneus. Nous allons discuter la topographie des principales régions impliquées à la lumière de nos connaissances concernant la tâche contrôle : l'imagerie mentale autobiographique. Nous comparons nos résultats à ceux de Rainville et al [Rainville et al. 1999] et détaillerons la topographie des activations et des désactivations. Nous mentionnons également les travaux concernant le fonctionnement cérébral régional pendant les rêves, la méditation et en cours d'hallucinations visuelles pathologiques (schizophrénique) et en quoi ces activations diffèrent

du processus hypnotique. Il est cependant important de garder à l'esprit que d'autres facteurs importants les différencient : l'état de vigilance, la neuromodulation corticale, un processus pathologique (schizophrénique) ou la qualité de l'expérience phénoménologique du sujet.

3.1.3.2.2.1. La tâche contrôle

La difficulté de notre protocole expérimental résidait entre autres dans le choix de la tâche contrôle. Il nous est apparu que la réalisation d'une tâche d'imagerie mentale à partir d'événements autobiographiques agréables à l'état de veille habituelle constituait une activité mentale proche de ce que nous utilisons en cours d'hypnose. Mais, à l'époque où nous avons réalisé l'expérimentation (1995), aucune étude PET sur l'imagerie autobiographique n'était à notre disposition. C'est d'ailleurs pour cette raison que nous avons réalisé la deuxième expérience comparant l'imagerie mentale autobiographique à une situation de repos.

Nos résultats montrent que l'imagerie mentale autobiographique active les aires 38, 42, 21 et 22, des deux lobes temporaux et la région mésiotemporale gauche. Ces résultats se trouvent confirmés par Finck et collaborateurs [Fink et al. 1996] qui en 1996 publient des résultats sur l'imagerie mentale autobiographique et observent une activation prédominante à droite des lobes temporaux et temporo-mésiaux (AB 21, 38), dorsal supérieur frontal (AB 6) préfrontaux et la partie dorsale de l'insula droite et le cortex cingulaire postérieur (AB 23, 30). La mémoire épisodique autobiographique active donc les régions temporales et mésiales comprenant l'hippocampe, le parahippocampe et les amygdales (AB 21), ceci restant en accord avec le fait que les structures limbiques du cortex temporal interviennent dans le processus mnésique chargé affectivement. Le cortex temporal joue également un rôle dans la compréhension de mots et de phrases [Mazoyer et al. 1993]. Or, nos volontaires étaient invités à faire de l'imagerie mentale à partir de phrases proposées par l'expérimentateur. Cette tâche comprend donc l'écoute et la compréhension des phrases.

3.1.3.2.2.2. Comparaison avec d'autres résultats en neuroimagerie fonctionnelle

Dans cette étude, même si nous n'avons pas mesuré les modifications globales du débit sanguin cérébral, nous savons d'après la littérature [Meyer et al. 1989, Grond et al. 1995] que le processus hypnotique n'induit pas une augmentation ou une diminution significative du métabolisme cérébral global. Donc, nos résultats reflètent la modification de la distribution de l'activité cérébrale régionale, plutôt qu'une modification globale du débit.

Tout d'abord, nous avons observé, en cours de l'expérimentation, que le processus hypnotique induit une fragmentation du rythme α et des mouvements oculaires lents, ce qui peut suggérer un état de somnolence. Malgré cet état d'apparente somnolence, le sujet sous hypnose sait répondre aux suggestions par un geste sans pour autant sortir de son état. Le sujet peut orienter, sur demande, sa conscience vers le monde extérieur, en cours d'hypnose. Nous observons une activation des lobes occipitaux, pariétaux et précentraux qui

correspondent probablement à cette imagerie visuelle, kinesthésique et motrice vivace que nous décrit vivre le sujet en cours d'hypnose. L'activation du cortex cingulaire antérieur et préfrontal peut laisser penser que l'attention du sujet est préservée en cours d'hypnose, mais la désactivation du précunéus et du cortex cingulaire postérieur peut suggérer que le sujet vit un état de conscience modifié, ces régions étant impliquées dans la conscience [Maquet et al. 1996, Minoshima et al. 1997, Kosslyn et al. 2000, Laureys et al. 2000, Kjaer et al. 2001]. Tous ces points nous permettent de suggérer que le processus hypnotique est un état caractérisé par une somnolence apparente avec cependant une activité hallucinatoire intense qui occupe le champ de conscience du sujet. Ceci amène une diminution de l'attention et de l'orientation du sujet envers un stimulus somatique ou venant de l'extérieur. Cette observation est rapportée par les volontaires dans l'interview posthypnose où ils signalent vivre une expérience hors du temps, de l'espace et des repères corporels habituels. Il a été montré que l'état de repos, en conscience habituelle, durant lequel le sujet reste immobile, les yeux fermés en essayant de ne se concentrer sur quoi que ce soit, se caractérise par une activation du cortex préfrontal dans son ensemble, des cortex pariétaux et du précunéus [Andreasen et al. 1995, Gusnard et al. 2001a, Gusnard et al. 2001b]. Ces résultats suggèrent que, même lorsque aucune consigne ne lui est donnée, le sujet éveillé, en conscience habituelle, continue d'interpréter les afférences sensorielles quel que soit leur mode et continue d'avoir recours à des opérations mentales (attention, mémoire, émotion, imagerie mentale, langage interne, ...) qui l'orientent dans le temps et l'espace, adaptent son comportement à la situation et maintiennent à un niveau optimal sa réactivité aux stimuli externes. Par contre, le sujet en hypnose vit une conscience modifiée, un autre rapport à lui-même et à son environnement.

Les résultats de notre étude acceptée pour publication en 1997 sont confirmés en 1999 par l'équipe de Rainville [Rainville et al. 1999]. Ils étudient la distribution cérébrale régionale au repos, sous hypnose et lors de suggestions hypnotiques augmentant ou diminuant l'inconfort désagréable d'un stimulus douloureux, ceci en présence d'un stimulus chaud ou chaud douloureux. Ils confirment nos observations : le processus hypnotique augmente l'activité au niveau des lobes occipitaux gauche et droit, du cortex cingulaire antérieur droit, du cortex dorso-latéral frontal gauche et de l'insula gauche. Par contre, l'activité régionale diminue significativement au niveau des lobes temporopariétaux, du cortex cingulaire postérieur et du précunéus, ainsi que dans une partie du lobe préfrontal. Ils observent également une désactivation du précunéus. Ils proposent que l'activation bilatérale occipitale en cours d'hypnose traduit une profonde relaxation où une modification de la vigilance favorise l'apparition d'une imagerie visuelle sans que leur protocole hypnotique (à l'inverse du nôtre) favorise l'utilisation d'une telle imagerie. L'activation du cingulaire antérieur droite, observée également dans notre étude, peut être mise en relation avec différents processus cognitifs comme l'attention, la sélection d'une réponse appropriée, le contrôle moteur, la facilitation ou la suppression de réponse motrice.

3.1.3.2.2.3. Comparaison de l'état hypnotique aux autres perceptions sans objet

L'imagerie mentale, le rêve, la méditation, les hallucinations du patient psychotique sont d'autres situations que l'hypnose où surviennent des perceptions sans objet. En quoi diffèrent-elles de l'hypnose ?

L'imagerie mentale visuelle active aussi les aires occipitales [Roland et al. 1987, Goldenberg et al. 1989, Lueck et al. 1989, Corbetta et al. 1991, Kosslyn et al. 1993, Roland et al. 1994, Kosslyn et al. 2001]. La première question à laquelle les travaux d'étude de cartographie du débit sanguin cérébral tentent de répondre est de savoir si les régions corticales impliquées dans l'imagerie visuelle sont identiques à celles engagées par la perception visuelle. L'étude réalisée par Roland et collaborateurs en 1987 [Roland et al. 1987] avec la tomographie à émission de positon a montré l'activation des régions occipitales et inféro-temporales lors de tâches d'imagerie visuelle, observations confirmées par Goldenberg et al [Goldenberg et al. 1989] avec cependant une prédominance de l'hémisphère gauche. Roland et al 1994 [Roland et al. 1994] n'ont cependant pas pu observer une activation des aires primaires de la vision. Par contre, Kosslyn et al en 1993 [Kosslyn et al. 1993] observent en imagerie visuelle une activation des aires primaires (AB 17) et des aires extrastriées (AB 18 et 19). L'activation des aires visuelles primaires permet d'organiser les informations visuelles, et l'activation de la région du gyrus lingual et celle du gyrus fusiforme (AB 37) permettent de reconnaître et de discriminer les faces et les objets [Haxby et al. 1991, Sergent et al. 1992]. La partie plus dorsale de AB 39/40 intervient également dans l'organisation spatiale de l'imagerie mentale visuelle [Kosslyn et al. 1995]. Les régions occipitales impliquées dans la vision des couleurs [Lueck et al. 1989, Corbetta et al. 1991] ont été activées également sous hypnose (AB 19 gauche), même si on sait que l'imagerie mentale visuelle de couleur active surtout l'aire fusiforme (AB 37) à droite [Howard et al. 1998], région non activée sous hypnose. Par ailleurs, une étude récente de Kosslyn et coll. 2000 [Kosslyn et al. 2000] suggère que l'hallucination de couleurs sous hypnose implique davantage l'hémisphère gauche, les aires 19 et 20, alors que l'imagerie mentale visuelle de couleur active surtout l'hémisphère droit. De ces observations, on peut donc conclure que le processus hypnotique induit un fonctionnement cérébral ayant des points communs avec la perception visuelle réelle de couleurs et d'objets et avec l'imagerie mentale visuelle. Or, on sait que tous nos volontaires avaient les yeux fermés lors de l'acquisition des scanners, on peut donc exclure d'office la perception visuelle réelle. L'argument qui plaide contre l'hypothèse que l'hypnose serait de la simple imagerie visuelle se base sur l'observation que sous hypnose nous observons une désactivation du précunéus (AB 7). Cette désactivation n'est pas liée à une augmentation de l'activité dans la région du précunéus ni dans notre tâche contrôle, ni dans l'étude de Fink et al de 1996 [Fink et al. 1996, Maquet et al. 1999]. Or, d'après la littérature, le précunéus voit son activité augmentée lors de tâches cognitives impliquant l'imagerie mentale visuelle [Shallice et al. 1994, Fletcher et al. 1995a, Cohen et al. 1996]. Le précunéus est surtout activé lors d'efforts conscients d'imagerie et fonctionnerait donc comme

"l'œil de l'esprit". Même si la désactivation du précunéus s'observe également en sommeil lent [Maquet et al. 1997] et paradoxal [Maquet et al. 1996], nous ne pouvons donner d'explication directe à cette désactivation ni en sommeil, ni en hypnose. Nous aimerions attirer ici l'attention du lecteur sur le fait que le précunéus est moins actif que le reste du cerveau tant en sommeil lent profond qu'en sommeil paradoxal, et sous anesthésie [Fiset et al. 1999], trois états caractérisés par une altération, voire une abolition de la conscience. Au contraire, à l'éveil, lorsque le sujet est dans un processus de conscience habituelle, le précunéus est l'une des régions les plus actives [Andreasen et al. 1995, Gusnard et al. 2001a, Gusnard et al. 2001b]. Cette observation suggère une participation du précunéus dans les phénomènes conscients. Les volontaires décrivent le processus hypnotique comme étant un état de conscience modifié, où ils vivent un autre rapport à eux-mêmes et au monde extérieur. La conscience de l'individu est envahie par une imagerie mentale, visuelle et cohérente sans que cela leur demande un effort notamment conscient pour produire cette imagerie.

Outre l'activation occipitale, notre étude montre que, sous hypnose, une partie du cortex préfrontal (AB 45) est significativement activée alors que d'autres régions préfrontales (AB 8, 9, 10) sont significativement moins activées. L'implication des cortex préfrontaux dans les tâches cognitives [Fletcher et al. 1995b, Goel et al. 1995, Bechara et al. 1998, Shammi et al. 1999, Stuss et al. 2001], d'imagerie mentale visuelle et motrice [Kosslyn et al. 1994, Cohen et al. 1996] est confirmée par la littérature. L'activation ventrolatérale du cortex préfrontal a pu être observée lors de la construction d'image mentale et lors de la maintenance de ces images dans la mémoire [Kosslyn et al. 1996]. D'après la littérature, le cortex frontal joue un rôle important dans l'interprétation de situation et des tâches cognitives complexes [Stuss et al. 2001]. La signification et le rôle exact des différentes régions du cortex préfrontal restent encore largement inexplorés même si on décrit un réseau de connectivité avec beaucoup de régions corticales et sous corticales [Koski et al. 2000].

Par ailleurs, l'imagerie en cours d'hypnose est également kinesthésique : les volontaires ont, sous hypnose, l'impression de bouger, ce qui se traduit par ailleurs par une activation antérolatérale du cortex précentral et prémoteur. Il apparaît, d'après la littérature, que l'activation de ces régions est également décrite lors d'imagerie mentale motrice [Decety et al. 1994, Leonardo et al. 1995]. L'imagerie motrice peut être définie comme la capacité, pour un sujet, de se représenter mentalement une action sans production concomitante de mouvement. Dans une étude réalisée avec la technique d'inhalation de Xe^{133} , Decety et collaborateurs [Decety et al. 1988] ont mesuré le rCBF au cours de la représentation mentale et de l'exécution réelle d'un geste graphique : le geste active les zones bilatérales du cortex préfrontal et de l'aire motrice supplémentaire, le cortex moteur gauche, le cervelet bilatéralement et la région de Broca à gauche et, au cours de la représentation mentale de ce geste graphique, une augmentation du rCBF est observée dans le cortex prémoteur, incluant SMA et les régions correspondant aux hémisphères cérébelleux, résultats confirmés par d'autres auteurs, avec l'implication du cortex cingulaire antérieur, du cortex pariétal et du cortex préfrontal [Ryding et al. 1993, Lang et al. 1994, Stephan et al. 1995, Crammond 1997].

Le point que nous abordons dans cette partie de la discussion concerne l'hypnose et la méditation. Différents types de méditation ont été investigués par la technique tomographique

d'émission de positons ou par la résonance magnétique fonctionnelle [Herzog et al. 1990, Lou et al. 1999, Lazar et al. 2000]. Si la méditation focalise sur les sensations du corps, elle active la région SMA, le cortex pariétal et occipital, région également activée lors de notre étude. La méditation abstraite de joie et de bonheur active, au niveau de l'hémisphère gauche, la région de Wernicke, le cortex temporal et la région parahippocampique, ainsi que le gyrus frontal inférieur. La visualisation de paysage en méditation implique également l'activation des cortex occipitaux, du gyrus fusiforme, postcentral et parahippocampique. La représentation symbolique de soi-même sous méditation active le cortex pariétal, lobule inférieur et supérieur, ainsi que le gyrus postcentral. Ces patterns d'activation sont comparés au repos (conscience habituelle).

La visualisation d'un paysage en méditation paraît être la plus proche de notre protocole expérimental d'hypnose, même si les cortex associatifs impliqués dans la vision sont activés dans les 2 cas, une différence significative, par rapport à nos observations paraît être l'absence d'activation du cingulaire antérieur et du cortex dorso-latéral frontal sous méditation et la présence d'une désactivation du précunéus et cingulaire postérieur sous hypnose. Par contre, un autre type de méditation (Kundalini c'est-à-dire se focalisant sur la respiration et répétant silencieusement une phrase) montre une activation importante du cortex prégyngulaire cingulaire antérieur et du cortex préfrontal et pariétal impliquant donc un réseau neuronal du processus d'attention, sans diminution de l'activité du précunéus ou du cortex cingulaire postérieur. Ces patterns d'activation/désactivation, différents en hypnose et en méditation, traduisent probablement ce que décrivent subjectivement des personnes utilisant les 2 approches : lors de la méditation et en yoga, le sujet focalise l'attention sur le corps et arrive ainsi à modifier les sensations ressenties dans le corps. Certaines pratiques de yoga permettent également de créer une situation agréable. La maîtrise de la méditation transcendantale peut amener une expérience subjective hors du temps, de l'espace et du corps; riche en symbolique, elle permet à l'individu qui la pratique d'obtenir des réponses à ses intentions. Par contre, en hypnose, l'individu est acteur et observateur de son propre vécu, il vit momentanément avec sérénité et amusement un phénomène de dissociation. On peut donc affirmer que l'hypnose comme la méditation activent des réseaux neuronaux dépendant de la technique hypnotique (ex. analgésie hypnotique, régression en âge, catalepsie, ...). Pour un tâche donnée, il semble que le pattern d'activation diffère selon que celle-ci se réalise dans un état de conscience habituelle ou en hypnose.

Enfin, nous discutons les similitudes et les différences entre le processus hypnotique basé sur la remémoration de souvenirs agréables et d'autres phénomènes hallucinatoires comme l'activité onirique ou les hallucinations schizophréniques. Toutes ces activités mentales ont en commun d'être générées de manière interne, en dehors de toute stimulation extérieure (d'où le terme d'hallucinoire que nous leur appliquons). Aucune étude de neuroimagerie n'a étudié les corrélats neuronaux de l'activité onirique. Par contre, on connaît la distribution de l'activité cérébrale pendant le sommeil paradoxal. Celui-ci se caractérise par une activation du système limbique (amygdales, hippocampe) et des cortex occipitaux et temporaux. Ce pattern d'activation pourrait expliquer le contenu habituel des rêves : hallucinations visuelles et auditives avec composante émotionnelle et mnésique (hippocampe)

[D'Alecy et al. 1979, Amaral et al. 1984, Amaral et al. 1992, Maquet et al. 1996]. Comme en hypnose, on note cependant une association négative entre la présence du sommeil paradoxal et le débit sanguin cérébral régional dans une vaste portion du cortex préfrontal (AB 8, 9, 10), le précunéus et le cortex cingulaire postérieur. Cependant, le processus hypnotique n'active pas les complexes amygdaliens et le thalamus gauche, ce qui le diffère donc, en outre, de l'activité mentale pendant le sommeil paradoxal.

Chez le schizophrène, Silbersweig et collaborateurs [Silbersweig et al. 1995] montrent, chez un patient isolé ayant des hallucinations visuelles et auditives, des activations temporales et occipitales et du précunéus, ainsi que du cortex cingulaire postérieur. Par contre, l'étude de groupe (5 patients) n'a pas permis d'observer ces activations postérieures, vraisemblablement en raison de la variabilité de la distribution de l'activité dans ces régions d'un patient à l'autre. L'étude de groupe a permis d'observer une activation dans les noyaux thalamiques et striatum, dans les structures limbiques (hippocampe) et paralimbique (parahippocampe et gyrus cingulaire) ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur (AB 24). Ces activations des noyaux sous-corticaux (thalamus, striatum), ainsi que du cortex cingulaire antérieur droit, semblent jouer un rôle dans la génération et la modulation de ces hallucinations. L'activation du système limbique traduit probablement l'émotion et l'anxiété que vivent ces patients lors de ces épisodes hallucinatoires. A l'inverse du processus hypnotique, la dissociation que vit le patient psychotique est généralement très anxiogène.

En résumé des lignes qui précèdent, nous retiendrons un point principal : l'hypnose associe un niveau d'éveil (tel qu'estimé par l'EEG) et un pattern d'activation cérébrale variable selon la technique et qui le distingue d'autres phénomènes hallucinatoires (hallucinations, rêve) et le rapproche de l'imagerie mentale, dont elle diffère pourtant par la désactivation du précunéus. L'importance de la baisse de vigilance en hypnose pour accéder à cette activité hallucinatoire multimodale doit être soulignée. Cependant, on sait que chez le patient narcoleptique, voire chez l'individu normal, des hallucinations peuvent survenir à l'endormissement ou au réveil.

Dans notre protocole hypnotique, le sujet, d'apparence somnolent, diminue progressivement la prise de conscience de son environnement et de son propre corps, il expérimente une prise de conscience de soi-même où il est simultanément acteur et observateur, il vit avec sérénité une dissociation. Le processus hypnotique se traduit par une imagerie mentale plurimodale cohérente et très vivace. Cette imagerie visuelle, motrice et kinesthésique envahit le champ de sa conscience. Le sujet, sous hypnose, vit un processus de conscience modifiée. Ces patterns d'activation diffèrent de l'éveil, de la conscience habituelle, de l'activation onirique pendant le sommeil paradoxal, des hallucinations observées chez les patients schizophrènes. Même s'ils ont des points communs avec l'imagerie mentale, il en diffère par la désactivation du précunéus et du cortex cingulaire postérieur.

CHAPITRE 4

MODULATION DE LA NOCICEPTION PAR L'HYPNOSE

4.1. Neuro-anatomie fonctionnelle de la modulation de la nociception par l'hypnose

4.1.1. Introduction sur la douleur

Depuis l'aube des temps, la douleur accompagne l'homme car elle procure sans doute un avantage adaptatif à l'espèce. Selon les lieux et à travers les époques, elle est perçue et interprétée de multiples façons, mais elle a toujours imprégné la civilisation. Dans certains peuples, la douleur traduisait la présence de l'esprit maléfique. Exorciseurs ou autres hommes-médecine avaient pour mission de faire sortir le démon du corps qu'il avait envahi. Les Egyptiens, Assyriens, Hébreux et Grecs considéraient la douleur comme un signe envoyé par les dieux sur les hommes. Par contre, à cette époque, Hippocrate bouleverse ce concept en définissant la douleur comme un état allant à l'encontre de l'harmonie naturelle. Près de quatre siècles avant Jésus-Christ, Aristote et Platon renforçaient cette approche rationnelle. Ils considéraient la douleur non comme une sensation, mais comme une émotion et essayaient de mieux comprendre ses mécanismes. C'est au début de notre ère que Galien localise la douleur dans le cerveau et recherche des moyens pour la combattre. C'est à la Renaissance, sous l'impulsion de Laurent de Médicis et les travaux de Léonard de Vinci, que naît la vision anatomique et physiologique moderne de la douleur en tant que sensation transmise par le système nerveux. Ainsi débute l'ère où des recherches sur les médicaments et des interventions chirurgicales visant à combattre la douleur se développent progressivement. Cette prodigieuse évolution ne se fait pas sans heurt; croyances, superstitions et résignations freinent leurs développements [Rey 1993]. La progression, vers une prise en charge pluridisciplinaire de la douleur, est récente en Belgique où les premiers Centres de la Douleur voient leur apparition vers 1970.

D'après l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire potentielle ou réelle, ou décrite en termes d'une telle lésion" [Merskey 1989]. Cette définition porte l'accent sur ce que sent, ressent, vit et décrit le patient, sans préjuger ni du mécanisme générateur, ni d'une notion de durée. En d'autres termes, on peut dire que "est douleur ce que le patient dit être douleur".

Les mécanismes intimes de la genèse des messages nociceptifs ne sont certes pas élucidés entièrement. Néanmoins, il est bien établi que de nombreuses substances chimiques (bradykinine, protons, histamine, sérotonine, prostaglandines, acétylcholine) dite "substances algogènes" [Dray et al. 1993] sont libérées lors des lésions tissulaires par les cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, lymphocytes, macrophages et mastocytes). Par ailleurs,

des neuropeptides tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP calcitonin gene related peptide) qui sont contenus dans certaines cellules des ganglions rachidiens peuvent être libérés au niveau périphérique par un classique réflexe d'axone. En dehors de ces substances qui, pour la plupart, sont libérées assez précocement lors de l'installation d'une lésion, d'autres facteurs tels les cytokines (interleukines, interféron, facteur de nécrose tumorale TNF) sont libérés par les phagocytes ou des cellules du système immunitaire [Machelska et al. 1999]. Cette myriade de substances chimiques stimule les terminaisons nerveuses libres des fibres A δ et fibres C. Les fibres véhiculant les différents messages provenant de la peau, des muscles, des articulations et des viscères qu'ils soient nociceptifs ou non, cheminent dans les racines rachidiennes postérieures [Besson et al. 1987]. Le message nociceptif est conduit au niveau de la corne dorsale de la moelle (couches I, IV et V). La transmission de la douleur n'est plus considérée comme un processus uniquement passif, mais comme résultant de l'interaction entre les phénomènes excitateurs et inhibiteurs, survenant certes à différents niveaux du système nerveux central, dès la corne dorsale de la moelle. Les peptides impliqués dans la nociception sont avant tout ceux de la famille des tachykinines (substance P, neurokinines) [Duggan et al. 1988, Yashpal et al. 1991, Otsuka et al. 1993], le peptide lié à la calcitonine, la somatostatine [Mollenholt et al. 1988], le polypeptide vaso-intestinal [Evans 1989], la galanine [Levine et al. 1993], le monoxyde d'azote (NO) [Meller et al. 1993]. On sait que la moelle épinière présente des niveaux élevés d'immunoréactivité au glutamate [Dickenson 1994]. Ces acides aminés excitateurs agissent par l'intermédiaire des récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ou non-NMDA. La majeure partie des neurones nociceptifs spinaux émet des axones qui, pour la plupart, croisent la ligne médiane au niveau segmentaire, empruntent le quadrant antérolatéral de la moelle et vont rejoindre la substance réticulée ou les noyaux thalamiques controlatéraux. De plus, certains neurones nociceptifs sont à l'origine de voies ipsilatérales. Le faisceau spinothalamique véhicule des informations cutanées, somatiques et viscérales. Au niveau du cordon antérolatéral, les études électrophysiologiques ont montré que les fibres spinothalamiques de différents types fonctionnels se trouvent mêlées; ainsi, aucune ségrégation topographique n'a pu clairement être mise en évidence, entre les fibres activées par les stimulations tactiles légères et celles excitées par les stimulations nociceptives. En tenant compte de la localisation des sites de terminaison des fibres, deux contingents peuvent schématiquement être distingués : un contingent latéral issu des neurones de la corne dorsale et se terminant au niveau du thalamus latéral, et un contingent médian, provenant de cellules localisées plus ventralement dans la substance grise de la médulla, et alimentant les noyaux intralaminaires du thalamus [Willis 1989].

Des approches de neuroimagerie fonctionnelle permettent de mieux localiser les différentes structures cérébrales impliquées dans la nociception. L'observation des interactions entre plusieurs régions cérébrales est nécessaire pour comprendre comment le cerveau traite l'information nociceptive. La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie d'émission à photon unique permettent de visualiser les variations de débit sanguin cérébral régional (rCBF), reflet indirect de l'activité neuronale. De plus, l'imagerie par résonance

magnétique fonctionnelle (IRMf) est venue s'ajouter à ces techniques de neuroimagerie [Davis 2000, Peyron et al. 2000]. Des études effectuées au cours des dernières décennies décrivent de façon détaillée les voies nociceptives périphériques et ascendantes vers le thalamus et le cortex cérébral. Cependant, la variabilité entre les sujets (modulation cognitive de la douleur) et le mode de stimulus nociceptif (intensité, surface et décours temporel de la stimulation) peuvent expliquer la diversité des résultats obtenus dans les études. Les régions cérébrales les plus souvent impliquées dans le traitement de l'information nociceptive sont les noyaux thalamiques, le cortex cingulaire antérieur, l'insula, les cortex somatosensoriels S_I et S_{II}, le cortex préfrontal et prémoteur [Iadarola et al. 1999, Davis 2000, Peyron et al. 2000, Hofbauer et al. 2001].

Ces résultats suggèrent que le traitement de l'information nociceptive est complexe et fait intervenir plusieurs composantes : sensorielle/discriminative, affectivo-émotionnelle et cognitivo-comportementale. La sensation de douleur est, par ailleurs, accompagnée de réactions motrices, autonomes et cognitives, et l'imagerie fonctionnelle fournit un outil unique pour identifier le substrat anatomique de chacune d'elles. Mais, ces différents sites impliqués sont en *interaction de réseau* et peuvent donc influencer la réponse de l'individu à un stimulus nociceptif. Cette complexité explique sans aucun doute la diversité des résultats cartographiques des études sur la nociception.

4.1.2. Méthodes utilisées dans l'exploration de la neuro-anatomie fonctionnelle de la modulation nociceptive par l'hypnose

4.1.2.1. Populations

Cette étude (annexe 9) a également reçu l'approbation du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège. Des sujets volontaires non payés, entre 27 et 55 ans ont été recrutés parmi le personnel médical et paramédical de notre Institution. Trente sujets, fortement droitiers selon l'échelle d'Edimbourg [Oldfield 1971] se sont portés volontaires. Aucun n'avait d'antécédent personnel de maladie médicale ou psychiatrique, de traumatisme crânien ou d'intervention chirurgicale grave. Aucun ne buvait régulièrement d'alcool, ne prenait de médication antalgique ou psychotrope ou n'usait de drogues illicites. Chacun d'eux devait au préalable expérimenter un état d'hypnose et des tests d'hypnotisabilité. Ont été sélectionnés pour l'expérimentation les sujets capables de maintenir un état hypnotique en présence d'un stimulus douloureux. Des trente sujets, onze ont été sélectionnés et ces volontaires obtenaient de hauts scores (> 8 sur 12) sur les échelles d'hypnotisabilité, adaptation d'une version française des échelles d'hypnotisabilité de Stanford, forme C [Weitzenhoffer et al. 1962].

Ces volontaires devaient également choisir des événements agréables qu'ils souhaitaient utiliser pendant la tâche d'imagerie mentale et l'hypnose. Pendant les séances d'entraînement, les sujets volontaires devaient également tester la température de l'électrode appliquée à l'éminence thénar de la main droite. Le stimulus thermique était délivré par un stimulateur thermique Marstock (Somedic : thermotest type I, Senselab Upsala, Suède) qui

peut générer des stimuli thermiques par le biais d'une thermode métallique de 50 x 25 mm de surface de contact. Le stimulus consiste en une rampe montant de 35° C vers la température prédéterminée en 5 secondes, un plateau de 5 secondes de cette température prédéterminée et une diminution linéaire en 5 secondes vers la température de départ (35° C). Cette séquence était répétée six fois. Chaque sujet devait, de façon reproductible, décider dans les séances d'entraînement la température de la thermode qu'il estimait chaud-non douloureux et chaud-douloureux, supportable et évaluer la sensation douloureuse (0 = aucune sensation de picotement et de pincement chaud, douloureux; 10 = sensation insupportable) et l'inconfort (0 = aucun inconfort; 10 = inconfort insupportable) de cette stimulation sur des échelles verbales analogues. Ces séances d'entraînement servaient également à familiariser le sujet avec le stimulus douloureux, l'état hypnotique et l'imagerie mentale.

4.1.2.2. *Acquisitions des données tomographiques*

Après avoir collé les électrodes de polygraphie au collodion, un cathéter veineux était inséré dans une veine de l'avant-bras gauche. Afin de limiter les mouvements de la tête [Green et al. 1994], un masque en plastique thermoformable était moulé sur le visage du sujet et solidarisé au pose-tête du tomographe. La tête du sujet était alors introduite dans le tomographe et placée, en référence à la ligne orbito-méatale, 20 mm au-dessus d'elle. Une acquisition de transmission était obtenue, pour la correction de l'atténuation des photons. Chaque sujet recevait douze injections d'eau marquée à l'oxygène-15. L'infusion de 6 à 8 millicuries (222-296 mBq) dans 10 ml de liquide physiologique s'effectuait de façon complètement automatisée en 20 secondes, par voie intraveineuse. Le moment de l'injection était décidé lorsque le volontaire signalait par un mouvement du pied que l'état de conscience recherché était présent et lorsque la polygraphie et l'observation montraient des signes stables de cet état de conscience recherché. Les acquisitions étaient assurées par un tomographe CTI 951 1632 (Siemens, Erlangen, Germany) en mode tri-dimensionnel. Chaque scanner se composait de deux séquences : la première (30 sec) mesurait le bruit de fond résiduel. La deuxième suivait immédiatement et coïncidait avec l'arrivée de l'eau marquée dans la circulation sanguine. Cette séquence intégrait l'activité cérébrale pendant 90 secondes. La reconstruction des images incluait la correction pour le bruit de fond, ainsi que la correction d'atténuation basée sur les mesures faites lors du scanner de transmission.

4.1.2.3. *Conditions expérimentales*

L'expérimentation suivait un plan factoriel à deux facteurs : la stimulation (chaud, non-douloureux et chaud-douloureux) et l'état (repos en état de conscience habituelle, imagerie mentale en état de conscience habituelle, état hypnotique en utilisant la revivification d'événements agréables). Dans la première condition, le sujet éveillé, en état de conscience habituel (R), fermait les yeux et la consigne était de rester au repos les yeux fermés. La deuxième condition invitait les sujets à faire de l'imagerie mentale (IM) basée sur des événements autobiographiques agréables (vacances). La troisième condition utilisait l'hypnose

(H) avec revivification d'événements agréables. C'était le même souvenir de vacances que dans la deuxième, sauf que le sujet le "revivait" sous hypnose. On considérait que le sujet avait atteint l'état hypnotique si l'oculographe enregistrait des lents mouvements oculaires latéraux et l'acquisition débutait après que le sujet ait confirmé l'état par un mouvement du pied. Durant toutes les acquisitions, les sujets étaient couchés et avaient les yeux fermés, bruits et lumière ambiants réduits. L'expérimentateur ne parlait pas au sujet durant les différentes acquisitions. Aucune suggestion n'était faite au sujet concernant une éventuelle modification des sensations nociceptives. Chaque sujet était scanné deux fois dans chaque condition (repos - IM - H) et dans chaque stimulation (chaud et chaud douloureux) au total 12 scanners par sujet.

4.2. Résultats comportementaux et neurophysiologiques

4.2.1 Résultats comportementaux

4.2.1.1. *Evaluation subjective de la sensation et de l'inconfort du stimulus douloureux*

Les températures moyennes pour les stimulations chaudes non nociceptives et les stimulations chaudes nociceptives sont respectivement $39,1^{\circ}\text{C} \pm 0,3$ et $47,2^{\circ}\text{C} \pm 1,1$ (moyenne \pm écart type).

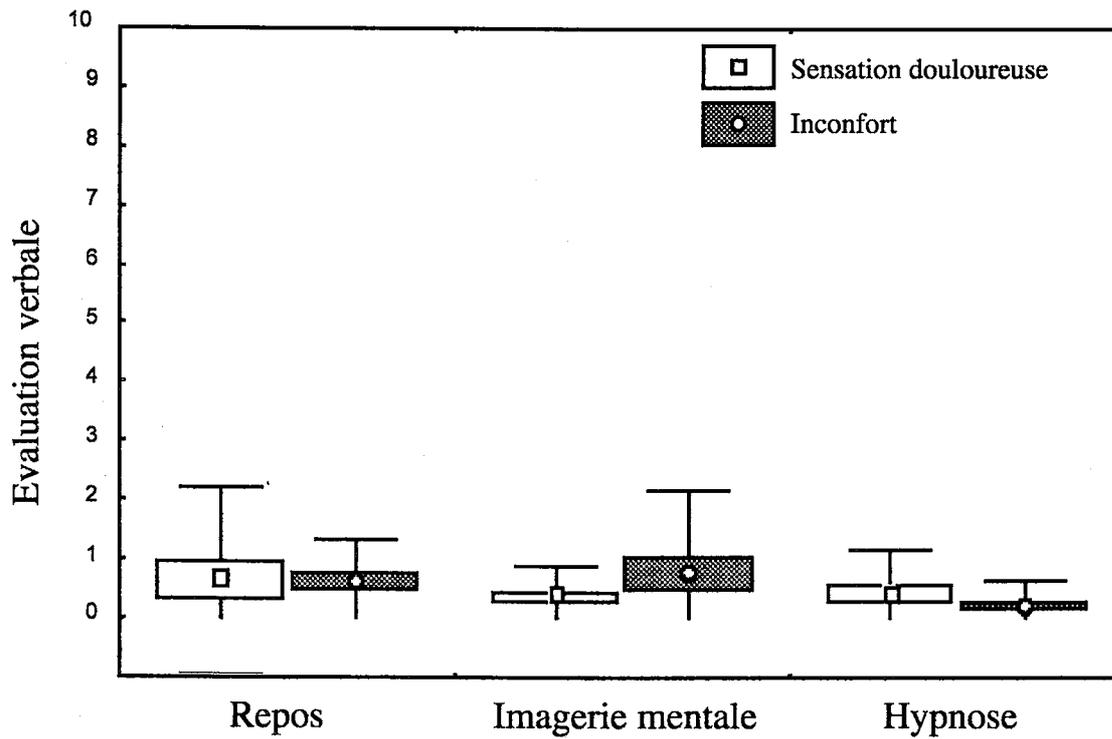
La figure 4 A et B montre les évaluations subjectives de l'inconfort et de la sensation nociceptive après stimulation chaude non nociceptive et chaude nociceptive, au repos (R), en imagerie mentale (IM) et sous hypnose (H). Une analyse de variance a été menée, utilisant l'état (R, IM, H) et la stimulation (non nociceptive vs nociceptive) comme facteurs indépendants et l'évaluation subjective (sensation et inconfort) comme variable dépendante avec le type d'évaluation (sensation, inconfort) comme facteur intra-sujet. Cette analyse ne révèle aucun effet significatif de la variable évaluation [$F(1,126) = 1,07$; $p > 0,30$]. En d'autres termes, il n'y a pas de différence significative entre l'évaluation de l'inconfort et la sensation nociceptive.

Par contre, l'interaction entre l'état et la stimulation thermique sur l'évaluation nociceptive est significative [$F(2,126) = 9,66$; $p < 0,001$], ce qui montre que les volontaires expérimentent une stimulation nociceptive différemment s'ils se trouvent au repos, distraits par l'imagerie mentale ou en état d'hypnose.

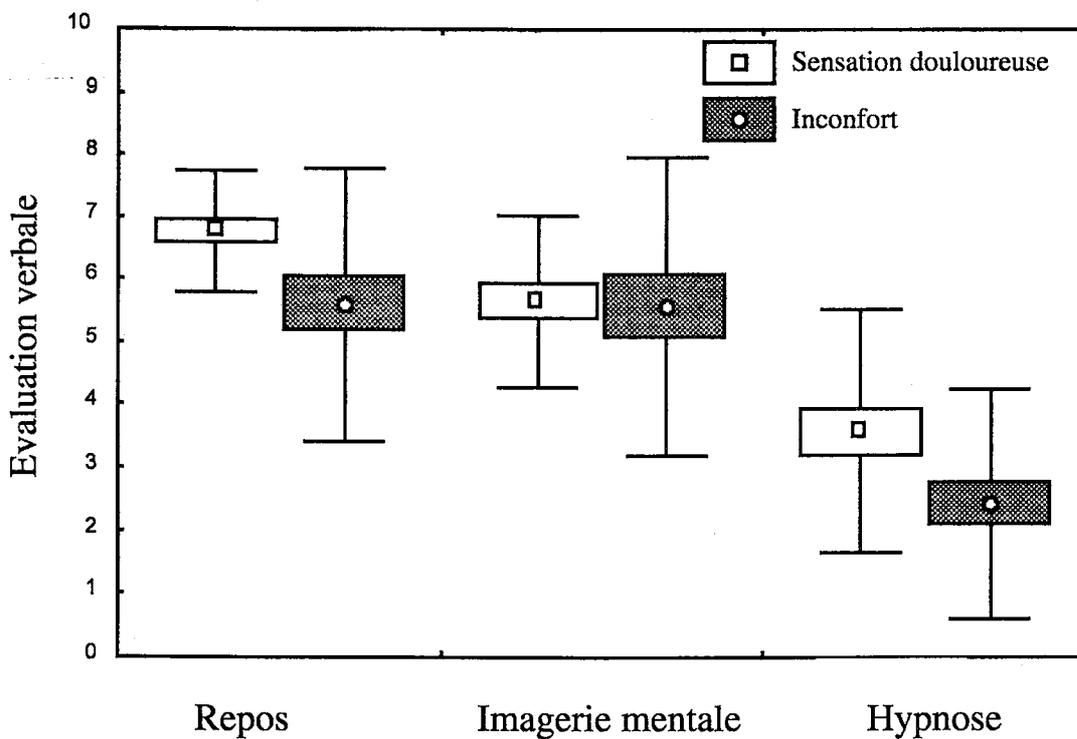
Un test posthoc "Tukey honest" montre que l'effet "état" est uniquement significatif pour l'hypnose versus repos ($p < 0,001$) et hypnose versus imagerie mentale ($p < 0,001$) mais pas pour l'imagerie mentale versus repos (NS).

Figure 4 A et B

A : STIMULATION CHAUD NON-DOULOUREUX



B : STIMULATION CHAUD-DOULOUREUX



Résultats comportementaux. Evaluations verbales de la sensation douloureuse (carrés blancs) ou d'un inconfort (carrés grisés). Les boîtes et les barres représentent respectivement l'erreur de la moyenne et l'écart type, lors de la stimulation chaud non-douloureux (A) ou chaud douloureux (B).

4.2.2. *Electroencéphalogramme et électro-oculogramme – électromyogramme*

Tous les volontaires ont maintenu l'état prédéterminé (éveil, imagerie mentale, hypnose) durant les acquisitions tomographiques, comme suggèrent les éléments suivants.

Tous les sujets ont rapporté, après chacune de celles-ci, une expérience subjective d'éveil avec une imagerie mentale visuelle, motrice, kinesthésique et, sous hypnose, l'impression de revivre à nouveau des événements agréables, vécus antérieurement, comprenant des hallucinations visuelles, affectives, kinesthésiques et motrices. Les vécus rapportés étaient très différents d'un sujet à l'autre.

Tous ont maintenu un état d'éveil ininterrompu durant les acquisitions tomographiques. Le tracé polygraphique n'a révélé aucun signe de sommeil (fuseaux, complexes K). Durant l'hypnose, les sujets ont manifesté, de manière prédominante, des mouvements oculaires lents, parfois intriqués à quelques saccades oculaires. L'électromyogramme montre une diminution du tonus musculaire, tel qu'enregistré en surface. Ceci suggère un état de détente profonde pendant l'hypnose chez tous les sujets. Comme nous l'avons dit dans la section 3.1.3.2.1, ces observations forment un faisceau d'arguments qui suggèrent la présence de l'état hypnotique.

4.3. Résultats cartographiques statistiques

4.3.1. *Comparaisons catégoriques*

A. Effets simples de la stimulation nociceptive

Un effet principal significatif du stimulus nociceptif sur le débit sanguin cérébral, toutes conditions confondues, s'observe dans les thalami (bilatéralement avec une prédominance droite), le noyau caudé droit et une région englobant l'insula gauche et le cortex cingulaire antérieur (tableau XVI, figure 5 B). D'autres régions atteignent le seuil de signification à $P < 0.001$ (non corrigé) mais ne faisaient pas partie de nos hypothèses a priori. Nous les mentionnons dans le but de fournir une description complète de nos résultats. Les cortex orbito-frontaux, droit et gauche, et la partie dorso-latérale du cortex préfrontal droit (aires de Brodmann 4, 34, 38) sont également activés.

Nous avons également recherché l'effet principal de la stimulation spécifiquement pour chaque condition.

Dans les conditions d'éveil et de conscience habituelle (repos et imagerie mentale), l'effet principal de la stimulation douloureuse s'observe dans le cortex insulaire gauche (tableau XVI, figure 5 C). Notons encore une activation du cortex orbito-frontal droit (région non incluse dans nos a priori).

En hypnose (tableau XVI, figure 5 D), l'activation, en réponse à une stimulation douloureuse, se manifeste principalement dans la région qui englobe le cortex cingulaire antérieur (AB 24 et 32) et le noyau caudé droit, et gauche, le putamen gauche et le thalamus droit. D'autres

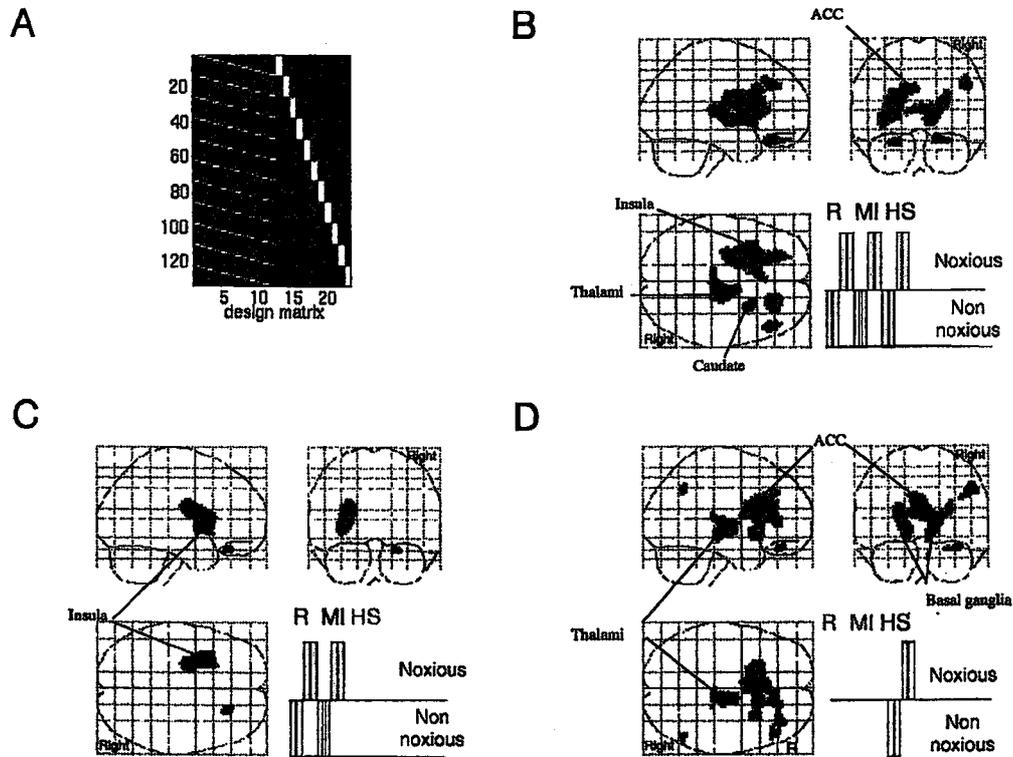
régions à droite telles que le cortex orbito-frontal, le cortex préfrontal dorso-latéral (AB 9) et la partie inférieure du lobule pariétal ont un débit significativement augmenté (mais ne faisaient pas partie de nos hypothèses a priori). Tous ces résultats sont repris dans le tableau XVI.

TABLEAU XVI

*Résultats des comparaisons catégoriques. Localisation des voxels significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988]. * En italique, les régions significatives à $P < 0,001$ (non corrigé) ne faisaient pas partie de nos hypothèses a priori. ° Les régions qui étaient significatives à $P < 0,001$ mais qui ne survivaient pas à la correction pour comparaisons multiples au niveau voxel ($P < 0,05$)*

Régions cérébrales	AB	x	y	z	Score Z
Augmentation du rCBF causée par la stimulation nociceptive (toutes conditions)*					
Insula gauche		-28	14	10	5,16
Cortex cingulaire antérieur gauche	32	-8	22	30	3,39
Thalamus droit		18	-22	8	3,76
Thalamus gauche		-10	-26	8	3,34
<i>Cortex préfrontal dorso-latéral droit</i>		4	34	38	3,83
<i>Cortex orbito-frontal droit</i>		-24	38	-24	3,93
<i>Cortex orbito-frontal gauche</i>		24	32	-24	4,91
<i>Noyau caudé droit</i>		24	10	18	3,90
Augmentation du rCBF causée par la stimulation nociceptive (R et IM)*					
Insula gauche		-30	12	8	4,61
<i>Cortex orbito-frontal droit</i>		24	32	-24	3,99
Augmentation du rCBF causée par la stimulation nociceptive (hypnose seule)*					
Cortex cingulaire antérieur	24	-2	18	22	4,52
Cortex cingulaire antérieur	32	2	28	22	3,77
Thalamus droit		12	-14	0	3,77
Putamen gauche		-24	16	8	3,67
Mésencéphale		4	-28	-8	3,64
<i>Cortex orbito-frontal droit</i>		34	36	-22	3,74
<i>Cortex préfrontal dorso-latéral droit</i>		46	34	36	3,54
<i>Lobe pariétal inférieur droit</i>		50	-58	42	3,27
<i>Noyau caudé droit</i>		6	14	10	3,57
<i>Noyau caudé gauche</i>		-10	4	18	3,35
Augmentation du rCBF causée par l'hypnose comparée à l'état R et MI					
Cortex cingulaire antérieur droit	24	8	34	2	3,73
Cortex cingulaire antérieur droit	24	18	14	24	3,52
Cortex extrastré droit		50	-74	-10	3,51
Interaction Etat/Stimulation °					
<i>Cortex cingulaire antérieur/corpus callosum</i>	24	-2	16	14	4,25
<i>Cortex médian préfrontal</i>		-2	16	14	4,25

Figure 5



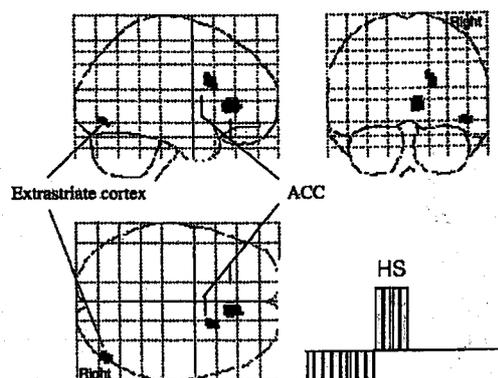
Comparaisons catégoriques : effet principal de la stimulation nociceptive

(A) Notre schéma expérimental comporte 12 conditions (scanners) pour chaque sujet. (B) Toutes les conditions, (C) état non hypnotique : repos (R) et imagerie mentale (IM); état hypnotique (D). Les résultats sont affichés dans une vue du cerveau en transparence dans les trois plans de l'espace, dans l'espace de Talairach [Talairach et al. 1988].

B. Effets simples de l'état d'hypnose

La comparaison de l'état hypnotique aux deux autres états (repos et IM) montre une activation dans la région extrastriée droite et, plus antérieurement, la région du cortex cingulaire antérieur droit, à la limite avec le corpus callosum (tableau XVI, figure 6).

Figure 6



Comparaison catégorique : effet principal de l'état

Augmentation significative en état d'hypnose comparé aux autres états (R et IM). Le schéma expérimental est identique à celui de la figure 5. Les résultats sont affichés dans une vue du cerveau en transparence dans les trois plans de l'espace, dans l'espace de Talairach [Talairach et al. 1988].

C. L'interaction état/stimulation

Cette analyse statistique permet de déterminer s'il existe une différence significative d'activation cérébrale liée à une stimulation nociceptive, entre l'état hypnotique et les autres conditions. Cette analyse ne montre pas d'activation significative au seuil de signification $P < 0,05$ corrigé pour comparaison multiple. Cependant, à un seuil non corrigé $P < 0,001$, une activation significative est observée dans la région du cortex cingulaire antérieur et du corpus callosum et au niveau du cortex préfrontal polaire moyen. Aucune région ne diminue son activité en cours d'hypnose lors de l'application du stimulus nociceptif.

4.3.2. Analyse de régression

En utilisant l'évaluation subjective de la douleur comme facteur de régression (la somme de l'évaluation de la sensation et de l'inconfort), l'effet principal de la stimulation nociceptive est caractérisé par une activation significative des régions comprenant les deux thalami et les noyaux caudés comme montre la figure 7 et le tableau XVII. L'insula gauche et le cortex cingulaire antérieur sont également activés. D'autres régions comprenant le cortex orbitofrontal droit, le cortex préfrontal dorsolatéral (AB 44/46 et 9) et le cortex pariétal gauche (AB 40) se trouvent également activées.

Comme le montrent la figure 7 C et le tableau XVII, en utilisant l'état (hypnose comparée aux états de conscience habituelle) comme facteur de régression, on observe une

covariance dans la région du cortex cingulaire antérieure, ce qu'indique un débit cérébral régional augmenté dans cette région en cours d'hypnose comparé à IM ou le repos. Cette activation s'étend vers le striatum ventral. Le noyau caudé gauche est également significativement activé.

Finalement, une interaction significative entre l'évaluation de la sensation nociceptive et l'état (figure 7D et tableau XVII) est observée dans la région impliquant le cortex cingulaire antérieur ($P = 0,047$; $Z = 4,51$; AB 24; $x = -2$; $y = 18$; $z = 22$).

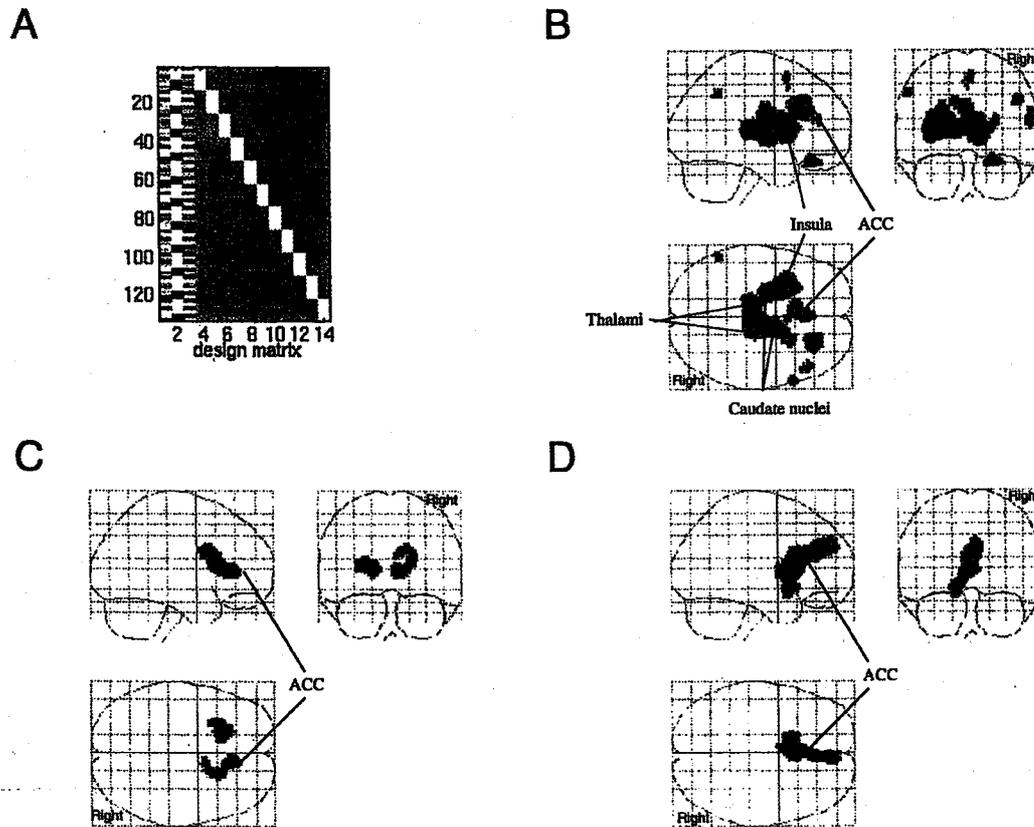
Tableau XVII

Résultats de l'analyse de régression. Localisation des voxels aux scores significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988]. * En italique, les régions significatives à $P < 0,001$ (non corrigé) ne faisaient pas partie de nos analyse à priori.

Régions cérébrales	AB	x	y	z	Score Z
Augmentation du rCBF en fonction de l'évaluation de la douleur* sensation/inconfort					
Insula gauche		-30	10	16	4,94
Cortex cingulaire antérieur gauche	32	-2	26	30	4,08
Cortex cingulaire antérieur gauche	24	-6	12	30	3,23
Thalamus gauche		-12	-24	10	4,26
Thalamus droit		10	-6	4	4,39
<i>Cortex orbito-frontal droit</i>		22	34	-24	4,76
<i>Cortex préfrontal dorso-latéral droit</i>	44/46	62	18	22	3,62
<i>Cortex préfrontal dorso-latéral droit</i>	9	50	30	34	3,43
<i>Cortex pariétal gauche</i>	40	-56	-54	44	6,64
<i>Noyau caudé droit</i>		14	14	10	6,36
<i>Noyau caudé gauche</i>		-20	-4	16	3,60
Augmentation du rCBF due à l'hypnose comparée aux états R et IM*					
Cortex cingulaire antérieur droit	24	9	34	6	3,89
<i>Noyau caudé droit</i>		14	22	4	3,18
<i>Noyau caudé gauche</i>		-18	24	12	3,95
Interaction : état/stimulation					
Cortex cingulaire antérieur		-2	18	22	4,51

Le voxel avec un score de Z maximum est localisé dans la partie supracallosale du cortex cingulaire antérieur, partie moyenne (figure 8).

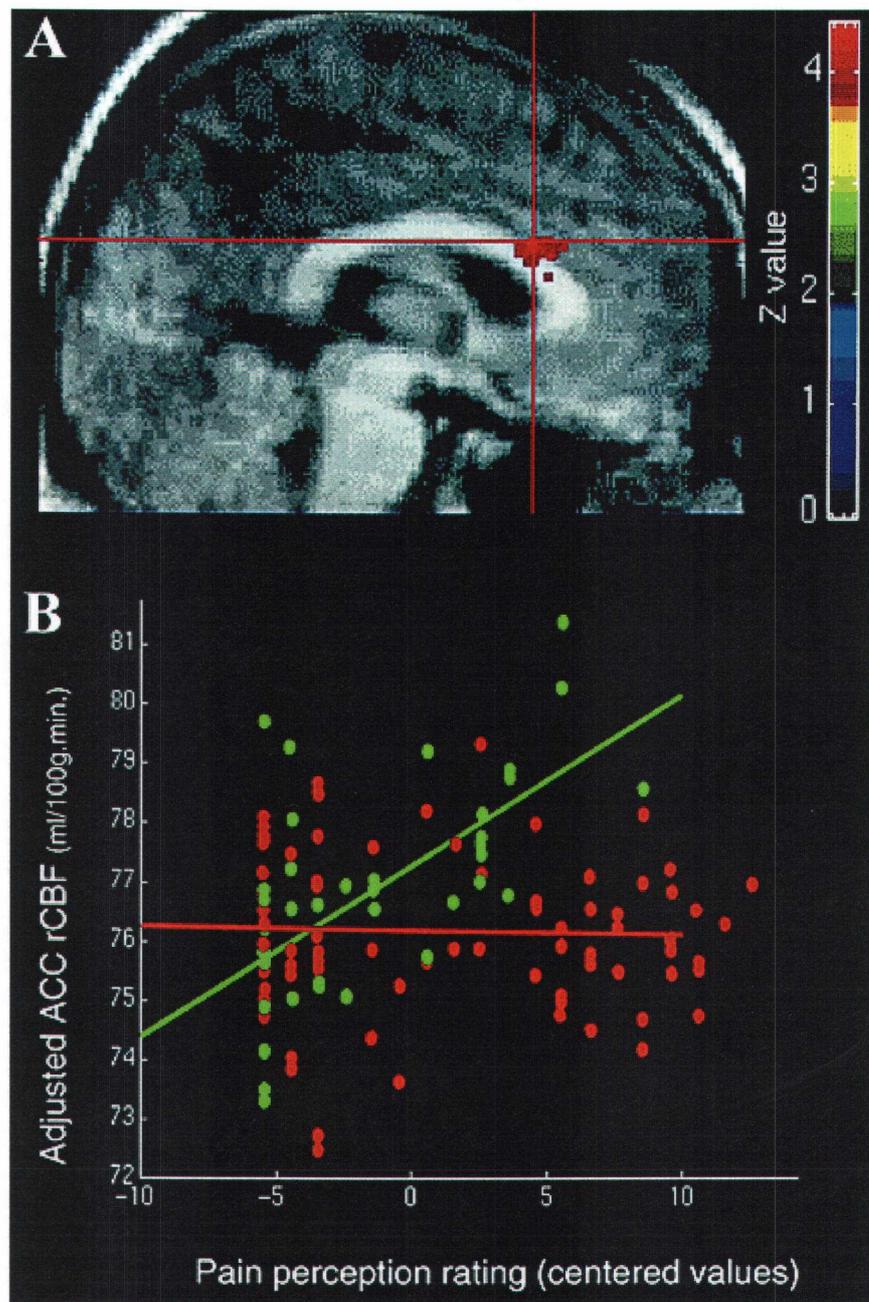
Figure 7



Analyse de régression

- (A) *Notre matrice expérimentale comporte trois covariés d'intérêt : l'évaluation de la douleur, la condition expérimentale et une covarié représentant l'interaction entre l'évaluation de la perception douloureuse et l'état (état hypnotique vs état contrôles)*
- (B) *L'effet principal de la perception douloureuse*
- (C) *L'effet principal de l'état (augmentation en cours de l'état hypnotique comparé avec les deux états)*
- (D) *L'interaction état par condition. Les résultats sont affichés dans une vue du cerveau en transparence dans les trois plans de l'espace normalisé dans l'espace de référence de Talairach et Tournoux à un seuil de $P < 0,001$ [Talairach et al. 1988].*

Figure 8



- (A) Région cérébrale dans laquelle le débit sanguin augmente proportionnellement à l'évaluation de la douleur dans le contexte spécifique de l'hypnose; la partie ventrale du segment moyen du cortex cingulaire antérieur (présumé région 24'a). Les résultats sont projetés sur la moyenne des résonances magnétiques nucléaires des sujets (séquence T1) normalisé dans l'espace standardisé de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988].
- (B) Le graphique montre qu'il existe un débit sanguin ajusté dans le cortex cingulaire antérieur par rapport à l'évaluation de la perception douloureuse. Les résultats montrent qu'il y a une différence statistiquement significative ($P < 0,05$, corrigé) entre la régression linéaire de l'évaluation de la douleur versus débit cérébral régional dans l'état hypnotique (points verts, chaque point correspond à un scanner) et les conditions contrôles (points rouges).

Une interaction significative, entre l'évaluation de la douleur par l'échelle verbale analogue et l'état, est observée dans la région du cortex cingulaire antérieur. Cette activation s'étend en amont vers l'aire 32 atteignant la région de l'AB 9. Le voxel le plus significatif est située dans la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur (aire 24'a) dans sa partie supracalleuse. Dans cette région, le débit sanguin cérébral augmente proportionnellement avec les sensations douloureuses et l'inconfort de la sensation douloureuse, uniquement en état d'hypnose et non dans les états contrôles (repos et imagerie mentale) (figure 8 B).

4.4. Discussion

Les résultats détaillés ci-dessus décrivent la distribution de l'activité cérébrale, estimée par la mesure du débit sanguin cérébral, durant l'hypnose lors de l'application de stimulation nociceptive. Notre étude concerne la perception douloureuse. Bien que nous explorions celle-ci dans le contexte spécifique de l'hypnose, il est utile de montrer que les réseaux que nous avons vu s'activer sous l'effet de la stimulation nociceptive reproduisent ceux précédemment décrits dans la littérature. Même si, à l'heure actuelle, on ne peut pas décrire de manière univoque et systématique ces réseaux. En effet, une grande disparité dans les régions activées caractérise la littérature de la neuroimagerie fonctionnelle de la nociception humaine. Différents facteurs expliquent ces divergences : la surface stimulée [Peyron et al. 2000], le type (froid - chaud) phasique, tonique [Derbyshire et al. 1998a] et l'intensité du stimulus nociceptif étudié [Derbyshire et al. 1997, Treede et al. 1999], la technique de stimulation [Davis et al. 1998] (thermode, injection sous cutanée [Iadarola et al. 1998]), les phénomènes cognitifs qui peuvent moduler cette réponse tels que l'anticipation [Hsieh et al. 1999, Ploghaus et al. 1999], l'attention que porte l'individu au stimulus [Derbyshire et al. 1998b, Peyron et al. 1999].

En outre, notre travail ne vise pas au premier chef à une meilleure compréhension de la perception douloureuse mais bien à celle de l'état hypnotique et son action antinociceptive. Aussi, dans les lignes qui suivent, nous limiterons notre discussion aux principales régions impliquées dans la perception douloureuse : thalamus, cortex somatosensoriels (S_I , S_{II}), insula et cortex cingulaire antérieur. Nous nous référons en cela aux articles de Treede [Treede et al. 1999], Iadarola [Iadarola et al. 1999], Hudson [Hudson 2000] et Peyron [Peyron et al. 2000].

4.4.1. Authenticité de l'état hypnotique

Comme déjà détaillé au point 3.1.3.2.1., les 4 arguments (vécu subjectif, EEG, EMG et EOG) restent valables, auxquels s'ajoute un cinquième : la diminution significative dans l'appréciation de la douleur, observée spécifiquement en cours d'hypnose, est certainement un argument supplémentaire qui atteste d'un processus particulier, différent de la simple veille alerte; ces résultats expérimentaux concordent avec notre expérience clinique [Faymonville et al. 1995, Faymonville et al. 1997] décrite dans la première partie de cette thèse.

4.4.2. Effet principal de l'hypnose sur les activations régionales

Dans cette étude, la distribution cérébrale régionale observée en hypnose et comparée aux états contrôles (repos et IM) se marque par une activation significative de la région extrastrée droite et du cortex cingulaire antérieur droit. Ceci est en accord avec notre précédente étude sur la neuroanatomie fonctionnelle de l'état hypnotique [Maquet et al. 1999] qui montrait également des activations des cortex occipitaux et du cingulaire antérieur. Dans cette étude exploratoire, nous avons en fait montré une activation corticale plus étendue, préférentiellement du côté gauche, allant du cortex occipital, pariétal, précentral, premoteur et vers les régions frontales ventro-médiales. Cependant, les différences entre les deux études peuvent s'expliquer par les observations suivantes : les consignes données aux volontaires durant les scanners étaient les mêmes mais, dans la première étude, les volontaires étaient accompagnés verbalement durant toute l'expérimentation, y compris les enregistrements des scanners. Dans la présente étude, les volontaires étaient invités à maintenir l'état hypnotique pendant les enregistrements scannographiques et l'application du stimulus thermique, sans accompagnement verbal. Le mode d'acquisition en 2D lors de la première étude, en 3D lors de la seconde. Enfin, dans la deuxième étude, un stimulus nociceptif était utilisé.

Ces résultats apportent un éclairage supplémentaire sur l'activité du cerveau en état d'hypnose. En effet, l'état hypnotique est un processus dynamique qui ne repose pas sur une organisation cérébrale stéréotypée comme d'autres états de vigilance modifiée (sommeil lent, sommeil paradoxal). Pendant le processus hypnotique, le cerveau peut être dirigé à accomplir une tâche spécifique qui, dans cette étude, était la revivification de souvenirs agréables en présence ou non de stimuli douloureux.

4.4.3. Effet principal de la stimulation nociceptive

Thalamus

Nos résultats montrent une activation significative et bilatérale des noyaux thalamiques lors de la stimulation nociceptive. Le fait que l'activation thalamique ne s'observe que lorsque toutes les conditions expérimentales sont prises en compte est vraisemblablement liée au nombre d'observations nécessaires pour atteindre une puissance statistique suffisante. Ces résultats sont en accord avec la littérature.

Dans les études PET ou fIRM, le thalamus est souvent mais non systématiquement activé. L'activation thalamique est souvent décrite comme étant bilatérale [Casey et al. 1995, Casey et al. 1996, Vogt et al. 1996, Derbyshire et al. 1998b, Coghill et al. 1999] suggérant que cette activation ne reflète pas seulement une réponse sensorielle (qui, dans ce cas, ne devrait activer que le côté controlatéral de la stimulation) mais implique également des processus attentionnels et d'éveil, processus qui activent bilatéralement les thalami [Posner 1994, Posner et al. 1994, Frederikson et al. 1995, Nobre et al. 1997, Portas et al. 1998]. Ainsi, une activation bilatérale des thalami lors de stimulation nociceptive reflète probablement une réaction "d'éveil général" [Peyron et al. 1999].

Il est bon de rappeler qu'on distingue deux systèmes de transmission thalamique de l'afférence nociceptive.

Les projections vers le cortex sensorimoteur S_I , S_{II} , le cortex insulaire à partir des noyaux ventro-postéro-latéraux (VPL) reflète probablement la composante sensoridiscriminative de la douleur [Albe-Fessard et al. 1985]. Ces noyaux forment le concept théorique du "lateral pain system". Par contre, l'activation du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du cortex préfrontal observée lors de cette étude ne peut s'expliquer par l'activation des VPL (noyaux thalamiques latéraux) [Vogt 1987, Vogt et al. 1987]. Ces régions reçoivent des projections préférentiellement des noyaux médians thalamiques et forment ainsi le concept théorique du système médian de nociception ou "medial pain system" qui sous-tend la composante affective – émotionnelle de la douleur [Albe-Fessard et al. 1985]. Le noyau thalamique peut être considéré comme une sorte de station-relais, par lequel transitent des informations sensorielles (tactiles et/ou douloureuses) avant d'être acheminées vers d'autres noyaux corticaux et sous corticaux. Le noyau postéro-latéral reçoit des afférences sensitives et thermo-algiques du tronc et des membres (faisceaux spinothalamiques) [Giesler et al. 1981, Besson et al. 1982, Peschanski et al. 1983]. Les noyaux lentiformes projettent des connexions vers les noyaux ventro-latéral, ventral antérieur, centromédian et médiodorsal du thalamus, et le thalamus est en connexion avec le cortex préfrontal, prémoteur, la région supplémentaire motrice (SMA), le cortex moteur et le cortex cingulaire antérieur [Cote et al. 1991, Neafsey et al. 1993]. Ces interconnexions font probablement partie d'un circuit intervenant dans la sélection d'une réponse et la préparation motrice de cette réponse. Bien que les noyaux thalamiques soient nombreux et présentent des connexions très variées, la résolution spatiale, dans notre étude, est insuffisante pour séparer distinctement les différents noyaux thalamiques.

Cortex somatosensoriel S_I , S_{II}

Nos résultats ne montrent pas d'activation significative dans la région du cortex somatosensoriel primaire S_I ou secondaire S_{II} lors de stimulations nociceptives.

Cette observation reste en accord avec la littérature où un nombre important d'études, sur la nociception, aussi bien expérimentales [Jones et al. 1991a, Vogt et al. 1996] que cliniques [Di Piero et al. 1991, Derbyshire et al. 1994, Rosen et al. 1994, Hsieh et al. 1995, Weiller et al. 1995, Hsieh et al. 1996] ne décrivent pas d'activation de ces régions.

D'autres études signalent une activation dans S_I et/ou S_{II} [Talbot et al. 1991, Duncan et al. 1992, Casey et al. 1994, Coghill et al. 1994, Craig et al. 1996, Hsieh et al. 1996, Kanda et al. 2000, Tracey et al. 2000, Brooks et al. 2002]. Derbyshire [Derbyshire et al. 1997] propose que la réponse de S_I peut augmenter ou diminuer en fonction de l'intensité du stimulus. L'intensité du stimulus en soi n'est cependant pas le seul facteur qui peut exprimer l'activation de S_I , comme témoigne l'absence d'activation de cette région en présence de douleur clinique, douleur certainement plus importante que la douleur expérimentale [Jones et al. 1991a,

Svensson et al. 1997, Xu et al. 1997, Peyron et al. 1999]. Cependant, l'intensité du stimulus peut jouer un rôle indirect en focalisant l'attention du sujet sur la douleur. La qualité du stimulus nociceptif (phasique ou tonique, chaud ou froid) peut influencer l'activation de ces régions [Svensson et al. 1997]. Peyron et al [Peyron et al. 2000], dans leur méta-analyse, proposent que la surface corporelle stimulée est facteur prédictif de l'activation de S_I et non le caractère temporel (phasique ou tonique). Par ailleurs, Iadorola et al. [Iadorola et al. 1998], en utilisant non pas le contact cutané de la thermode (faisant intervenir le toucher) mais plutôt une injection sous-cutanée de la capsaïcine comme stimulus nociceptif voit une activation de S_I et peu d'activation de S_{II}. Par contre, une stimulation tactile vibratoire active surtout S_{II}. L'étude de Coghill et al. [Coghill et al. 1994] observe aussi une activation dans S_I S_{II} contralatérale à la stimulation nociceptive, activation plus importante de S_{II} lors d'un stimulus vibrotactile non douloureuse, où S_I controlatérale et S_{II} bilatéralement sont activées. Enfin, sur le plan physiologique, il apparaît curieux que des régions corticales primaires se comportent très différemment de leurs homologues associatives respectives. Des données provenant de primates montrent effectivement que la réponse du cortex sensoriel S_{II} dépend de l'intégrité de S_I [Pons et al. 1992] et l'observation chez l'homme et le singe que les lésions de S_{II} amènent un déficit dans la discrimination aussi bien tactile que nociceptive [Greenspan et al. 1999, Ploner et al. 1999], ce qui suggère que S_{II} et S_I procèdent ensemble à l'aspect discriminatif d'une sensation. S_{II} peut recevoir des influx directement du thalamus pour transmettre des informations nociceptives sans passer par S_I [Friedman et al. 1986].

Le débat concernant l'activation de S_I dans les études sur la nociception persiste donc et fait intervenir des difficultés de résolution spatiale du gyrus post-central ainsi que la puissance statistique des différentes études.

Bushnell et al. [Bushnell et al. 1999] discutent dans leur revue de la littérature de la disparité de l'activation de S_I dans les différentes études de la douleur en PET. L'activité de S_I est modulée par des facteurs cognitifs tels que l'attention et l'expérience antérieure avec le stimulus nociceptif, si l'attention du volontaire est détournée du stimulus alors l'activité dans S_I est drastiquement diminuée [Bushnell et al. 1999]. Peyron et collaborateurs [Peyron et al. 1999] proposent que l'insula et S_{II} encodent la dimension sensorielle discriminative (l'intensité) d'un stimulus nociceptif, alors que l'attention envers un stimulus nociceptif implique préférentiellement les régions corticales, sous-corticales droites telles que préfrontal, pariétal postérieur, cortex cingulaire antérieur et thalamus. Oshiro et al [Oshiro et al. 1998] confirment en IRMf l'implication de S_{II} et du cortex insulaire dans la perception de la sensation douloureuse.

Dans notre étude, aucune consigne spécifique par rapport au stimulus nociceptif n'a été donnée aux volontaires, mais l'imagerie mentale et l'état hypnotique constituent probablement des distracteurs de l'attention par rapport au stimulus nociceptif dont l'absence d'activation de S_I serait le reflet. Ceci a vraisemblablement causé une augmentation de la variance des valeurs régionales de débit qui alors diminue la puissance statistique. En outre, l'organisation somatotopique de S_I entraîne probablement des petites activations focales dépendant du site de stimulation. Comme dans les études PET, nous faisons la moyenne des activations entre

différents sujets et que l'anatomie de cette région varie d'un sujet à l'autre, il est également probable que le signal émergeant de cette région se dégrade.

Cortex insulaire

Nos résultats montrent une activation significative unilatérale gauche de l'insula lors des stimulations nociceptives, tous états confondus. La plupart des études PET/douleur mentionnent l'activation de cette région aux particularités anatomiques très variables d'un sujet à l'autre. Le cortex insulaire est vaste et comporte différentes régions cyto-architecturalement distinctes.

L'**insula postéro-dorsale** possède des connexions avec les cortex S_I et S_{II} (régions 5 et 7b du lobe pariétal) [Hoffman et al. 1953], ainsi que les cortex orbitofrontaux, préfrontaux, partie prégnéale du cortex cingulaire antérieur [Vogt et al. 1996], cortex prémoteur (AB 6), en plus de l'aire auditive [Jones et al. 1970]. Schneider et al [Schneider et al. 1993] proposent que cette partie intervient entre autre dans la régulation et la gestion des informations somatosensorielles et sert de liaison dans la voie somatosensorielle-limbique.

Par contre, la partie **antéro-ventrale de l'insula** possède de multiples connexions avec le système limbique (amygdale), paralimbique, S_I et S_{II} , olfactif, gustatif et les structures autonomes [Hoffman et al. 1953, Mufson et al. 1982, Mesulam et al. 1985]. Un stimulus douloureux peut aussi entraîner des réponses autonomes telles qu'un changement du rythme cardiaque, de la fréquence respiratoire ou de la pression sanguine. La région antéro-ventrale du cortex insulaire reçoit des afférences des nuclei ventromédian du thalamus [Friedman et al. 1986], du cortex cingulaire antérieur (aire 24) et du cortex orbitofrontal.

La résolution spatiale de nos cartes nous interdit une description anatomique beaucoup plus précise : il nous est impossible de séparer la partie antéro-ventrale de l'insula de la partie postéro-dorsale. Talbot et al. en 1991 [Talbot et al. 1991], utilisant des méthodes de stimulation thermique et d'imagerie similaire, n'ont observé ni augmentation du rythme cardiaque, ni activation du cortex insulaire durant l'application du stimulus douloureux. Lors de notre étude, nous n'avons pas spécifiquement exploré ces modifications neurovégétatives. Nous ne pouvons donc que suggérer une possible relation fonctionnelle entre l'activation insulaire que nous observons et les fluctuations végétatives lors de stimulation. D'après nos observations cliniques, un stimulus douloureux provoque une réaction végétative beaucoup moins importante quand les patients sont en état d'hypnose [Faymonville et al. 1997]. Par ailleurs, dans l'état hypnotique, la stimulation nociceptive ne permet plus d'observer une augmentation de l'activité dans la région de l'insula.

Cependant, la réponse de l'insula partie antérieure ou postérieure n'est pas spécifique d'une stimulation nociceptive, d'autres stimuli somesthésiques non-nociceptives, tactiles [Iadarola et al. 1998, Baron et al. 1999], électriques [Mauguière et al. 1997, Frot et al. 1999], vibratoires [Coghill et al. 1994], chauds, non douloureux [Craig et al. 1996, Baron et al. 1999] et olfactive-gustative [Faurion et al. 1999, Small et al. 1999] peuvent activer cette région.

Par ailleurs, Coghill et al [Coghill et al. 1994] proposent l'intervention de l'insula antérieure dans l'évaluation affective-réactive de la douleur. Davis et al [Davis et al. 1998] confirment ces résultats par la résonance magnétique fonctionnelle où une stimulation douloureuse active la partie antérieure du cortex insulaire et, par contre, une stimulation tactile non douloureuse uniquement la partie postérieure.

On peut donc proposer que l'insula est impliqué dans l'intégration somatosensorielle, au sens large, et permet également une discrimination de l'intensité du stimulus [Peyron et al. 1999]. L'activité de cette région augmente très significativement en présence de stimuli nociceptif et, comme montre une étude récente de Frot et al [Frot et al. 2000], cette réponse est graduelle et liée à l'intensité d'un stimulus. Ces résultats sont en accord avec une proposition récente d'une voie spécifique thalamo-insulaire encodant le froid et le froid douloureux [Davis et al. 1999, Craig et al. 2000].

Les processus d'attention sélective ne permettent pas d'activer l'insula mais bien la discrimination thermique [Peyron et al. 1999]. La question de savoir si l'insula, en connexion étroite avec le système limbique, participe à la composante émotionnelle de la douleur reste encore à débattre même si cette région est activée lors de tâches émotionnelles à affect négatif [Phillips et al. 1997, Morris et al. 1998, Morris et al. 1999] et qu'une lésion de cette région modifie la dimension émotionnelle d'une douleur tout en conservant la composante discriminative [Berthier et al. 1988].

Cortex cingulaire

Le cortex cingulaire comprend l'allocortex qui couvre la face médiale des hémisphères au-dessus et sur toute la longueur du corps calleux [Devinsky et al. 1995]. Il s'agit d'une structure anatomiquement et fonctionnellement hétérogène, qui a été impliquée dans de nombreuses fonctions telles que dans les émotions mais également dans des processus d'attention, de motricité et de douleur.

Le cortex cingulaire est divisé en une partie antérieure d'apparence agranulaire et d'une partie postérieure formée de couche granulaire [Brodmann 1909, Vogt et al. 1995a].

Les deux parties sont subdivisées en aires :

- la partie antérieure comporte les aires 25, 24, 33, 32
- la partie postérieure se compose les aires 29, 30, 23, 31.

Nous focalisons notre attention vers le **cortex cingulaire antérieur**.

La division du cortex cingulaire antérieur en partie antérieure (prégénuaire) et moyenne a été motivée par les différences cyto-architecturales et leurs connexions avec d'autres régions corticales et sous-corticales. Ces différences sont décrites par Vogt [Vogt 1993] et Devinsky [Devinsky et al. 1995].

Le cortex cingulaire antérieur reçoit des afférences du cortex préfrontal [Koski et al. 2000], du cortex prémoteur, moteur et SMA [Dum et al. 1991, Morecraft et al. 1992], des noyaux amygdaliens vers l'aire 24a et 24b, 25 et la partie antérieure de l'aire 24 [Amaral et al. 1984,

Vogt 1987, Barbas et al. 1990], des noyaux intralaminaires et médians des thalami [Dum et al. 1993], des noyaux lentiformes [Van Hoesen et al. 1993], du striatum ventral [Kunishio et al. 1994] et des noyaux du tronc [Neafsey et al. 1993, Devinsky et al. 1995]

Le cingulaire antérieur (aire 24 et 25) a des projections vers : le cortex pariéto-temporal inférieur [Van Hoesen et al. 1993], la substance grise périaqueducule [Jurgens et al. 1979, Yaksh 1979], les noyaux caudés [Pandya et al. 1969], la moëlle [Dum et al. 1991], le noyau rouge, le cortex prémoteur [Dum et al. 1993], la partie médiane de la formation réticulée [Keizer et al. 1989].

Le cortex cingulaire antérieur est fonctionnellement hétérogène. On y distingue plusieurs fonctions ségréguées dont trois retiennent notre attention particulière : l'attention, la motricité, la douleur.

1. Cortex cingulaire antérieur et douleur

Le cortex cingulaire antérieur, préférentiellement sa partie moyenne (24, 24'), est la région qui s'active de façon constante dans les études PET et douleur [Derbyshire et al. 1998a].

Nos résultats montrent que la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur module différemment son activité, en réponse à une stimulation douloureuse, quand les sujets sont en hypnose. Le fait que l'activité du CCA est proportionnelle à l'évaluation subjective de la douleur et que le CCA participe à l'encodage de l'intensité du stimulus reste débattu dans la littérature [Folz et al. 1962, Vaccarino et al. 1989, Sikes et al. 1992]. En effet, des études animales et cliniques montrent que la cingulectomie diminue la réponse affective à un stimulus, mais préserve la capacité de localiser celui-ci. Cependant, quelques cas cliniques sont décrits, relatant la perte de quantification de l'intensité d'un stimulus après cingulectomie [Talbot et al. 1995]. L'encodage de l'intensité du stimulus, d'après les études actuelles de neuroanatomie fonctionnelle, ne fait pas intervenir le cortex cingulaire antérieur : Casey et al [Casey et al. 1996] n'observe pas une activité significative du CCA pendant la tâche de discrimination de l'intensité d'un stimulus chaud, non douloureux. Peyron et al [Peyron et al. 1999] décrivent un réseau neuronal intervenant dans l'encodage de l'intensité d'un stimulus nociceptif et n'observent pas l'activation du CCA. Tolle et al [Tolle et al. 1999], en faisant une régression multiple ne trouvent aucune relation entre le débit du CCA et l'intensité du stimulus. Craig et al [Craig et al. 1996], dans une étude portant sur l'illusion thermique, avec une grille thermique à 2 températures, l'une chaude non douloureuse, l'autre froide non douloureuse, montrent que, appliquées isolément, ces températures n'induisent pas d'activation du CCA. Cependant appliquées simultanément sur une grille, les 2 températures donnent une impression subjective de douleur et on retrouve une activation de CCA. Ainsi, le CCA encoderait plutôt la sensation douloureuse et pas l'intensité du stimulus.

Jones et Derbyshire en 1997 [Jones et al. 1997] montraient déjà que, en dehors de l'hypnose, le cortex cingulaire antérieur joue un rôle dans l'adaptation à une douleur. Ainsi, les patients souffrant de façon chronique d'une arthrite rhumatoïde ont une réponse corticale adaptative à

une stimulation nociceptive standardisée. Celle-ci fait intervenir surtout une activation moindre au niveau du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal (AB 10). Par contre, les patients, présentant des douleurs faciales atypiques et qui ont des difficultés majeures à gérer ces douleurs, montrent une exacerbation de l'activité du CCA en présence d'une stimulation nociceptive standard.

Il a été généralement admis que l'activation du cortex cingulaire antérieur, en réponse à une stimulation nociceptive, reflète la composante "affective" de la douleur [Jones et al. 1995]. Vogt et al [Vogt et al. 1996] proposent que la réaction affective associée à la sensation désagréable de la douleur est surtout intégrée dans la partie rostrale du cortex cingulaire antérieur, aires de Brodman 32 et 25. L'implication de la partie rostrale, périgénuale de CCA dans les réactions émotionnelles et affectives provient d'études cliniques [Bancaud et al. 1992, Devinsky et al. 1995, Drevets et al. 1997]. Cette partie rostrale du CCA intervient également dans l'effet placebo [Petrovic et al. 2002].

Rainville et al [Rainville et al. 1997] explorent les corrélats neuroanatomiques de la composante affective de la douleur. Pour cela, ils utilisent des suggestions hypnotiques pour augmenter ou diminuer cette composante affective tout en invitant leurs volontaires à maintenir constante la composante sensorielle du stimulus douloureux (immersion d'une main dans l'eau chaude 45-47° C pendant 1 minute). Les auteurs rapportent un changement significatif dans l'activité du cingulaire antérieur en cours d'hypnose en relation avec l'intensité de la composante affective du stimulus douloureux et suggèrent que la composante affective de la douleur est encodée dans cette région du cerveau. Nos résultats vont au-delà de cette proposition. Nous confirmons également que la composante affective est en rapport avec l'activité du cingulaire antérieur mais nous proposons que la composante sensorielle du stimulus nociceptif varie également sous la modulation de l'activité du cortex cingulaire antérieur et ceci uniquement en hypnose. Ni la distraction mentale (volonté de déconcentrer son attention du stimulus par une activité mentale intense) ni le repos (avec probablement la mise en route de mécanismes de protection involontaires) n'arrivent à moduler la perception d'un stimulus douloureux dans notre étude. Donc, d'après nos résultats, le processus hypnotique module non seulement la composante affectivo-émotionnelle de la nociception mais aussi la composante sensori-discriminative.

2. Cortex cingulaire antérieur et processus d'attention

D'après plusieurs études [Derbyshire et al. 1998b, Davis et al. 1999, Peyron et al. 1999, Rainville et al. 1999, Kwan et al. 2000], la partie médiane du cortex cingulaire est impliquée dans des processus d'attention et de la douleur. Peyron et al [Peyron et al. 1999] trouvent que l'activation de CCA, surtout AB 32, dépend plus de l'attention focalisée sur la stimulation que de l'encodage de l'intensité de cette stimulation qu'elle soit nociceptive ou non. Ce réseau attentionnel implique également le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal. Par contre, la réorientation de l'attention envers un stimulus nouveau (en l'occurrence la douleur) lors d'autres tâches cognitives, active surtout la région AB 24. Les auteurs ont également observé une activation accrue de CCA pendant une tâche de distraction

où les volontaires avaient l'impression qu'un stimulus nociceptif était moindre alors que l'intensité du stimulus était maintenue constante. Le fait que des phénomènes attentionnels soient impliqués ne peut être écarté même si la région encodant plus spécifiquement ces phénomènes se situe plus antérieurement. Par ailleurs, l'étude de Bantick et al [Bantick et al. 2002] montre qu'une tâche cognitive complexe (Stroop) diminue la perception d'un stimulus nociceptif et que cette modulation se traduit par une activation de la région périgénuale du CCA avec une désactivation de la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur.

3. Cortex cingulaire antérieur et motricité

La préparation ou l'inhibition de réactions motrices constitue également une réponse suscitée par la douleur, et le cortex cingulaire antérieur est connu pour être impliqué dans la sélection de réponses appropriées [Devinsky et al. 1995, Turken et al. 1999], l'apprentissage moteur et programmation motrice [Devinsky et al. 1995, Picard et al. 1996]. Par ailleurs, l'activation du cervelet, des ganglions de la base, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex moteur dans les études PET/douleur témoignent probablement de cette réponse à intention motrice. Le fait que des processus de sélection de réponses motrices, également encodés dans le cingulaire antérieur, puisse avoir joué un rôle reste cependant peu probable car l'activation que nous observons se trouve plus ventralement.

4. Cortex cingulaire antérieur et neurotransmetteurs

La base neuropharmacologique de ces différentes réponses corticales à un stimulus nociceptif n'est pas encore élucidée, mais pourrait faire intervenir le système endogène opioïde. En effet, les patients qui souffrent de processus inflammatoire chronique subissent un changement important dans la capacité de liaison du récepteur opioïde suite à une libération de peptides opioïdes endogènes au niveau de leur SNC [Vogt et al. 1993, Jones et al. 1994]. Par ailleurs, l'efficacité des stratégies adaptatives mises en œuvre pour résister à une douleur expérimentale diminue après administration de naloxone [Bandura et al. 1988], ainsi que l'effet placebo [Petrovic et al. 2002]. L'analgésie morphinique modifie la fonction du cingulaire antérieur, du cortex préfrontal et du cortex insulaire, agissant ainsi sur la projection corticale à partir des noyaux médians du thalamus [Jones et al. 1991b]. Adler et al [Adler et al. 1994] et Firestone et al [Firestone et al. 1996] montrent également que l'administration de fentanyl, un agoniste opioïde aux propriétés analgésiques puissantes, induit une activation du CCA. Sous fentanyl [Firestone et al. 1996] ou morphine, la perfusion dans le CCA augmente alors que la perception douloureuse diminue, à l'inverse de ce que nous observons sous hypnose. Par ailleurs, la région périgénuale du cortex cingulaire antérieur possède une plus grande capacité de liaison à des diprénorphines que le cortex mi-cingulaire [Vogt et al. 1995b]. La signification physiologique de l'activation du CCA pendant la stimulation douloureuse sous hypnose reste encore à élucider. Les mécanismes neuronaux sous-jacents à cette modulation sont difficiles à révéler. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Il est peu probable que la modulation de la perception douloureuse sous hypnose au niveau du

cingulaire antérieur soit uniquement dépendante du système d'endorphines endogènes. Même si, d'après la littérature [Sadzot et al. 1991, George et al. 1995], le CCA contient un nombre élevé de récepteurs opiacés et de peptides (substance P) et que l'on observe une modification des opioïdes endogène en cours d'inflammation au niveau du cortex cingulaire [Jones et al. 1994], l'administration de naloxone, un antagoniste morphinique, ne modifie cependant pas l'analgésie hypnotique [Goldstein et al. 1975, Mayer et al. 1976, Olness et al. 1980, Spiegel et al. 1983, Moret et al. 1991]. Cependant, un blocage complet des récepteurs opioïdes centraux est probablement difficile à obtenir. D'autres systèmes de neurotransmission pourraient influencer cette modulation de la nociception par l'hypnose. En effet, le cortex cingulaire antérieur est riche en fibres dopaminergiques [Gaspar et al. 1989, Lewis 1992] mais il contient également des fibres sérotoninergiques [Berger et al. 1988] et noradrénergiques en provenance du locus coeruleus [Berger 1992]. Cette région est connue comme contenant des concentrations élevées de substance P, de corticotropine releasing factor, de neurotensine et de peptides dérivés de prosomatostatine [Paus 2001]. Le rôle de ces différents systèmes neurotransmetteurs dans la modulation de la nociception reste encore à explorer. L'interaction entre le processus hypnotique et l'évaluation subjective de la douleur par des EVA, faisant intervenir aussi bien la composante sensation qu'inconfort, montre que l'activité de la partie moyenne du CCA région AB 24a' augmente si l'évaluation subjective de douleur, de sensation et d'inconfort augmente. Cela pourrait signifier que l'activité synaptique dans cette région du cerveau permet de recruter d'autres régions corticales ou sous-corticales et ainsi de mieux gérer cette douleur.

Afin de mieux encore apprécier le rôle du cortex cingulaire antérieur dans cette modulation, nous avons déjà réalisé une étude de connectivité, étude que nous rapportons brièvement (article soumis pour publication - annexe 10).

CHAPITRE 5

EXPLORATION DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DE LA MODULATION NOCICEPTIVE

5.1. Méthodes utilisées dans l'exploration de la connectivité fonctionnelle de la modulation nociceptive sous hypnose

5.1.1. Population

Cette étude (annexe 10), comme les précédentes, a reçu l'accord du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège et toutes nos expérimentations sont conduites en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Nous avons déjà détaillé l'acquisition des données tomographiques, ainsi que les conditions expérimentales dans le chapitre précédent (4.1.2.2. et 4.1.2.3.). La population a été accrue de 8 sujets volontaires afin d'augmenter les nombres d'observations dans chaque condition. En tout, 19 volontaires (9 femmes et 10 hommes) en bonne santé, tous droitiers (moyenne d'âge 28 ± 4 ans) ont participé à cette étude. La condition expérimentale proposait aux volontaires une stimulation chaude-non douloureuse et chaude-douloureuse dans trois conditions : au repos, en conscience habituelle (R), en conscience habituelle mais utilisant l'imagerie mentale autobiographique agréable (vacances, loisirs) (IM) ou sous hypnose (H), où les volontaires revivaient des souvenirs autobiographiques agréables. Le processus hypnotique est induit chez les volontaires par une technique d'induction utilisant la fixation d'un point, relaxation musculaire progressive puis accompagnement par des suggestions indirectes dans le vécu agréable. Les volontaires étaient invités à rester dans le processus hypnotique même sans accompagnement de la voix de l'expérimentateur au moment des scanners. Durant la tâche d'imagerie mentale autobiographique, l'instruction de faire de l'imagerie mentale vivace, aussi bien visuelle-kinesthésique et motrice et de rester dans cette imagerie autobiographique au moment des scanners, était donnée aux volontaires. Pendant la tâche de contrôle (repos), les volontaires étaient invités à se vider l'esprit et à se relaxer confortablement.

Comme dans l'étude précédente, l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme et l'oculogramme nous permettaient de confirmer que les sujets ne dormaient pas et, qu'en cours d'hypnose, des mouvements oculaires horizontaux lents et des saccades étaient bien présents. Avant chaque scanner, le sujet volontaire confirmait la présence de l'état de conscience demandé et l'expérimentateur ne leur parlait pas au cours des enregistrements des scanners.

Les stimuli thermiques étaient délivrés par une thermode (Somedic, Senselab, Upsala Sweden) d'une surface de 2,5 cm sur 5 cm appliquée à l'éminence thénar droite. Les températures délivrées aux volontaires au cours des scanners étaient testées dans des séances

préparatoires afin d'être chaud/non douloureux (39° C - 40° C) ou chaud-douloureux (47° C - 48° C). Ces séances préparatoires familiarisaient les sujets avec les stimuli thermiques. L'acquisition des données tomographiques est réalisée à l'aide d'un appareil Siemens CTI 951 R16/31, scanner en mode 3D.

5.1.2. L'analyse statistique

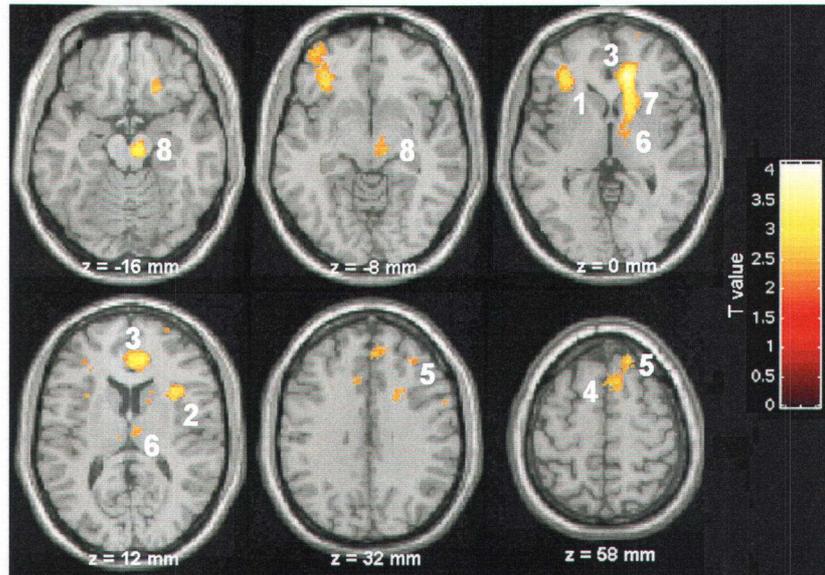
L'analyse statistique consiste en une interaction psychophysiological [Friston et al. 1997]. Elle inclut, dans la matrice expérimentale du modèle linéaire générale, trois variables explicatives. La première n'est autre que le rCBF régional ajusté de la région source, dans notre cas le cortex cingulaire antérieur (-2, 18, 22). La deuxième variable décrit les contextes expérimentaux considérés, c'est-à-dire, l'alternance d'imagerie mentale, repos et de l'hypnose. La troisième variable correspond à l'interaction entre les deux premières. L'analyse fournit l'ensemble des régions cérébrales qui modulent ou sont modulées différemment par le cortex cingulaire antérieur en hypnose comparé à l'imagerie mentale et repos.

Les régions prises en considération dans cette analyse sont celles dont on sait, d'après des études avec traceurs neuroanatomiques chez l'animal, qu'elles sont connectées avec le cortex cingulaire antérieur. D'après ces études, la région du cortex cingulaire antérieur est en connexion, souvent de façon réciproque, avec l'aire motrice supplémentaire et pré-supplémentaire [Dum et al. 1991, Morecraft et al. 1992, Van Hoesen et al. 1993, Wang et al. 2001], le cortex insulaire [Pandya et al. 1981, Mesulam et al. 1982, Vogt 1987, Vogt et al. 1987], le cortex antérieur pré-génual [Van Hoesen et al. 1993], certaines régions du cortex préfrontal [Koski et al. 2000], du striatum [Kunishio et al. 1994], de l'amygdale [Barbas et al. 1990], de la région antéro-médiane du thalamus [Vogt 1987, Vogt et al. 1987] et certains noyaux du tronc cérébral [Müller-Preuss et al. 1976, Morecraft et al. 1993, Neafsey et al. 1993, Devinsky et al. 1995].

5.1.3. Résultats

Comparé aux états de conscience habituelle (imagerie mentale et repos), le processus hypnotique augmente la connectivité fonctionnelle entre la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur (région 24'a, coordonnées -2, 18, 22) et le cortex insulaire antérieur gauche, le cortex insulaire antérieur droit, la partie pré-génuale du cortex cingulaire antérieur (AB 32), le cortex mésiofrontal (AB 9), l'aire motrice pré-supplémentaire (AB 6), le cortex préfrontal dorso-latéral droit (AB 8, 9, 10) et gauche (AB 10), le cortex orbito-frontal (AB 11), le thalamus droit, le striatum droit et le tronc (figures 9 et 10, tableau XVIII).

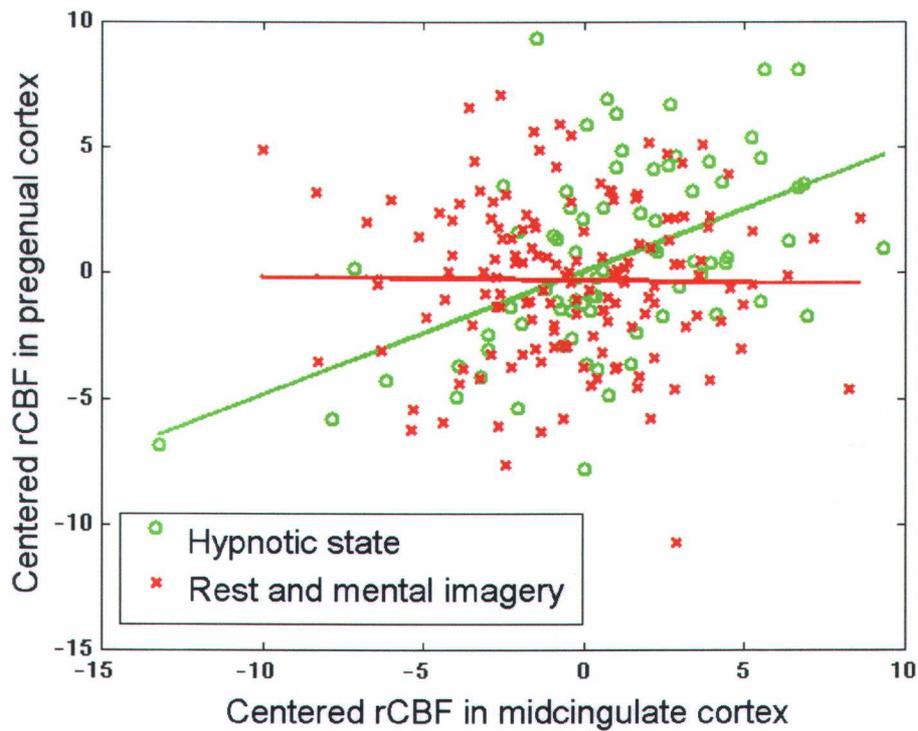
Figure 9



La figure montre les régions cérébrales qui affichent une connectivité fonctionnelle accrue avec le cortex cingulaire antérieur en cours d'hypnose, par rapport aux états de veille habituelle (repos ou imagerie mentale).

$P < 0,01$. Les numéros correspondent aux régions numérotées dans le tableau XVIII.

Figure 10



Représentation graphique du débit sanguin cérébral ajusté mesuré dans le CCA et celui du cortex pré-génual. La figure montre une différence entre la régression linéaire de ces activités en cours d'hypnose (points verts, ligne verte) vs les états de veille habituelle (points rouges). Chaque point correspond à un scanner.

Tableau XVIII : Régions cérébrales qui augmentent significativement la connectivité fonctionnelle avec la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur (données stéréotaxiques -2, 18, 22) pendant le processus hypnotique, comparé aux états de veille habituelle (repos ou imagerie mentale). Localisation des voxels aux scores significatifs en terme de région cérébrale, d'aire de Brodmann ou selon les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach et al. 1988].

Aires cérébrales	Régions figure 9	x	y	z	Score Z	P
Insula (G)	1	-32	34	4	3,35	0,01
Insula (D)	2	34	16	12	3,13	0,02
Cortex pré-génual (AB 32/24)	3	14	40	4	4,04	0,001
Pré-SMA (AB 6)	4	6	16	64	3,25	0,02
Gyrus frontal supérieur (D - AB 8)	5	22	40	50	3,16	0,02
Thalamus (D)	6	14	-6	2	3,03	0,03
Noyau caudé (D)	7	14	20	0	3,23	0,02
Mésencéphale/noyau du tronc	8	8	-18	-16	3,18	0,02

Note : Les valeurs P sont corrigées pour des petits volumes

G = gauche; D = droit; AB = aire de Brodmann; SMA : aire motrice supplémentaire

A l'inverse, les régions qui diminuent leur connectivité fonctionnelle avec le cortex cingulaire antérieur (24a') en cours d'hypnose comparé aux états de conscience habituelle sont les cortex occipitaux bilatéraux. Mais, comme ces régions ne font pas partie des régions connues comme étant connectées avec le cortex cingulaire antérieur, nous les mentionnons mais ne les discuterons pas.

5.1.4. Discussion

L'organisation de l'activité du cerveau humain se base sur deux principes : la ségrégation fonctionnelle c'est-à-dire la localisation d'une fonction dans un réseau déterminé de régions cérébrales et l'intégration fonctionnelle c'est-à-dire l'interaction entre ces régions fonctionnellement ségrégées.

Nos résultats ont mis l'accent sur les modifications de la distribution régionale du débit sanguin cérébral cortical pendant l'hypnose et, en particulier, l'activité du cortex cingulaire antérieur (aire 24a') semble intimement liée à la modulation de la nociception sous hypnose. Notre hypothèse de travail est donc la présence d'une modulation du fonctionnement cortical et sous-cortical par la partie moyenne du cingulaire antérieur (région 24a') sous hypnose. La nociception est une expérience multidimensionnelle, à composantes multiples, sensorielle discriminative, affectivo-émotionnelle et cognitivo-comportementale. Les corrélats neuroanatomiques impliqués dans cette expérience représentent plutôt un réseau neuronal d'interconnexions. Le but de cette étude était d'explorer plus avant le rôle régulateur du cortex cingulaire antérieur sur l'activité de ce réseau en cours d'hypnose, c'est-à-dire explorer les

changements de connectivité entre le CCA et d'autres régions cérébrales. La connectivité fonctionnelle se définit comme une corrélation d'un index neurophysiologique (ex rCBF) mesuré dans différentes régions cérébrales. Afin de donner sens à ces interconnexions psychophysiologiques, les régions explorées doivent être connues comme étant connectées avec le cortex cingulaire antérieur.

D'après l'étude réalisée antérieurement, nous avons montré que la réduction de la douleur par hypnose fait intervenir la partie moyenne du cortex cingulaire antérieur (aire de Brodman 24a'), aussi bien la composante sensation qu'inconfort (évalué par les volontaires par des échelles verbales). D'après les coordonnées de cette région (-2, 18, 22 mm) et le lissage de nos données (16 mm WHM), l'activité mesurée dans ce voxel paramédian reflète probablement l'activité des cortex cingulaire antérieur gauche et droit. L'induction hypnotique était celle utilisée en clinique et faisait appel à des souvenirs agréables que le sujet avait envie de revivre, sans pour autant proposer de modifier les différentes composantes de la stimulation nociceptive. Le processus hypnotique augmente la relation fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur (région moyenne) et un réseau de structures corticales et sous corticales comprenant l'insula, le cortex cingulaire pré-génual, le cortex mésiofrontal, la région pré-SMA, la partie dorsolatérale et orbito-frontale du cortex préfrontal, les thalami, le striatum et le tronc cérébral.

La région du cortex cingulaire possède différentes fonctions, entre autres, la régulation ou la modulation de l'interaction cognition, perception et contrôle moteur en relation avec l'état émotionnel, attentionnel ou motivationnel du sujet [Devinsky et al. 1995, Petrovic et al. 2002].

Lors d'études neuroanatomiques fonctionnelles de la douleur, les régions du cortex cingulaire antérieur et du cortex insulaire sont très souvent activées [Jones et al. 1991a, Talbot et al. 1991, Coghill et al. 1994, Craig et al. 1996, Davis et al. 1997, Derbyshire et al. 1997, Ploghaus et al. 1999]. La région insulaire est connue comme ayant une position intermédiaire entre le système latéral (sensori discriminative) et médial (affectivo-émotionnel) de la douleur. Cette région reçoit en effet la majorité de ces afférences du système somatosensoriel [Mesulam et al. 1982] et possède des afférences directes thalamocorticales [Craig et al. 1994] et via ses projections vers l'amygdale, l'insula est impliquée dans des processus affectifs et émotionnels [Augustine 1996]. L'insula est impliquée dans des processus attentionnels de la douleur mais également dans d'autres sensations viscérales telles que le toucher, le goût et l'afférence vestibulaire [Treede et al. 1999, Brooks et al. 2002]. Notre observation d'une augmentation de la modulation cortico-corticale entre le cortex cingulaire antérieur et l'insula reste en accord avec le rôle de cette région sur la composante affectivo-émotionnelle de la douleur [Hofbauer et al. 2001] mais également sur la composante sensori-discriminative [Craig et al. 2000]. En vue d'un "marqueur somatique" de la conscience [Damasio 1994], le cortex insulaire droit a été proposé comme région impliquée dans la génération d'images mentales de sa propre intégrité physique attribuant ainsi une valeur émotionnelle aux stimuli internes ou externes.

Le cortex cingulaire antérieur reçoit des projections de presque toutes les régions frontales [Barbas et al. 1990]. Une récente méta-analyse d'études PET observe de fréquentes co-

activations dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur lors de tâches très diverses, démontrant ainsi une connectivité fonctionnelle entre les régions [Koski et al. 2000]. On peut supposer que le cortex cingulaire antérieur facilite la mise en route d'une action pré-sélectionnée tandis que le cortex préfrontal enregistre et maintient à disposition l'information nécessaire afin que le choix d'une réponse soit approprié [Paus 2001]. Etre capable de ressentir l'inconfort d'un stimulus et évaluer la douleur nécessite d'être conscient. La conscience implique des processus attentionnels qui agissent en référence à un réseau temporo-spatial organisationnel [Posner et al. 1994]. Les régions préfrontales identifiées dans cette étude participent probablement aux processus mentaux mis en route lors de stimulation nociceptive sous hypnose, tels que l'attention, l'évaluation, la mémoire et la cognition. Le processus hypnotique s'accompagne souvent d'une activation du débit cérébral régional dans les régions préfrontales [Maquet et al. 1999, Rainville et al. 1999, Faymonville et al. 2000]. Ces régions peuvent également s'activer lors d'études de la douleur; cependant, leur rôle précis dans la gestion de la douleur est encore à élucider [Treede et al. 1999]. La connexion, cortex cingulaire antérieur et cortex frontal, pourrait, entre autres, moduler la réponse cognitive à un stimulus nociceptif et intervenir dans l'inhibition des signaux affectifs en provenance du système limbique suite à une stimulation douloureuse [Devinsky et al. 1995]. La prédominance droite de l'activation suppose que probablement l'hémisphère non-dominant est préférentiellement activé lors d'émotions négatives [Davidson 1992].

Le cortex cingulaire antérieur joue également un rôle dans les fonctions motrices [Dum et al. 1991]. L'accroissement de la connectivité avec la pré-SMA et le striatum sous hypnose laisse supposer que le cortex cingulaire antérieur organise la réponse comportementale la plus adaptée, tenant compte aussi bien de la composante affective et sensorielle du stimulus nociceptif. En effet, les ganglions de la base encodent et initient des schémas moteurs en association avec les cortex primaires moteurs et prémoteurs. Ces régions sont par ailleurs activées lors de l'étude expérimentale de la douleur [Jones et al. 1991a, Coghill et al. 1994, Derbyshire et al. 1997, Derbyshire et al. 1998a]. Même si les ganglions de la base ne sont pas exclusivement associés aux fonctions motrices, ils jouent un rôle dans les mécanismes attentionnels de base pouvant faciliter le rappel de programmes moteurs et des pensées [Brown et al. 1998].

Le changement observé dans la modulation entre le cortex cingulaire antérieur et le thalamus ainsi que les noyaux du tronc en cours de l'analgésie induite par le processus hypnotique peut également témoigner de phénomènes d'attention et d'éveil que suscite une douleur [Kinomura et al. 1996]. Le thalamus a été récemment proposé comme étant la région impliquée dans l'évaluation du seuil de la douleur, tandis que le mésencéphale encoderait l'intensité de la nociception [Tolle et al. 1999]. L'hypothèse, selon laquelle l'hypnose contrôlerait l'activation corticale en filtrant les informations extéroceptives et en modulant les connectivités impliquées dans cette stimulation pour ainsi modifier le vécu subjectif de la nociception, reste tentante. Cependant, la résolution spatiale de nos données (16 mm FWHM) ne nous permet pas encore de localiser avec précision les structures du tronc impliquées. Des études antérieures ont montré que différentes formes de réactions émotionnelles sont représentées

dans différentes régions du tronc telles que la substance grise périaqueducale [Bandler et al. 1994].

Le cortex pré-génual, les noyaux du tronc, le thalamus et l'insula sont également des régions impliquées dans des réactions autonomes [Bandler et al. 1994]. Une stimulation électrique de la région du cortex pré-génuale diminue les réflexes, les mouvements et la pression artérielle chez des patients épileptiques [Kaada et al. 1952]. Le rôle de la modulation du cortex cingulaire antérieur, partie moyenne, sur le réseau de la nociception que nous avons observé lors de cette étude, peut expliquer nos observations cliniques d'une meilleure stabilité hémodynamique et d'une immobilité parfaite en cours de chirurgie si les techniques hypnotiques sont utilisés [Faymonville et al. 1997].

En conclusion, bien que les mécanismes intimes qui mènent à l'analgésie sous hypnose restent inconnus, nos résultats suggèrent que, sous hypnose, plus que dans des conditions normales (Repos ou Imagerie Mentale), plus les stimuli sont perçus comme douloureux, plus un réseau de régions corticales et sous-corticales s'active. Celui-ci comprend le cortex cingulaire antérieur (aire 24'a), l'insula, le cortex pré-génual, le cortex préfrontal, le pré-SMA, les noyaux de la base, les noyaux du tronc et le thalamus. Cependant, les mécanismes exacts de cette modulation nociceptive sous hypnose reste encore à élucider [Faymonville et al. 2002].

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Le processus hypnotique amènerait une modulation de la connectivité du CCA avec l'ensemble des régions qui participent à l'évaluation cognitive discriminative, émotionnelle et adaptée suite à un stimulus nociceptif. En cela, l'hypnose met en avant cette capacité extraordinaire du cerveau à recruter certains réseaux neuronaux selon les besoins du moment. L'hypothèse que l'hypnose faciliterait des interactions fonctionnelles entre les différentes régions cérébrales reste encore à investiguer. Le processus hypnotique induirait une suppression sélective de l'excitation nociceptive de neurones du CCA par libération de substances non encore identifiées, probablement pas opioïdes car la naloxone ne supprime pas l'analgésie hypnotique [Moret et al. 1991] et l'administration de substances μ -agonistes augmente le débit cérébral régional au niveau du cortex cingulaire antérieur [Jones et al. 1991b, Firestone et al. 1996, Adler et al. 1997, Wagner et al. 2001]. Peut-être, les récepteurs GABA pourraient-ils intervenir dans cette modulation ? Par ailleurs, une étude de Veselis et al [Veselis 1997] montre que le midazolam diminue l'activité du CCA et que l'administration de benzodiazépines peut augmenter l'hypnotisabilité, c'est-à-dire la capacité d'accéder au processus hypnotique [Spiegel 1980]. L'observation clinique que des médicaments anxiolytiques (midazolam) et analgésiques (alfentanil et remifentanil) potentialisent l'analgésie hypnotique ou que le processus hypnotique facilite l'action de ces médicaments est actuellement investiguée chez des volontaires. L'analgésie hypnotique pourrait également être favorisée par l'ouverture d'un réseau neuronal inhibiteur connecté avec le cortex cingulaire antérieur et qui modulerait ainsi favorablement les différentes composantes de la douleur.

L'analgésie hypnotique pourrait amener également une diminution de l'activité synaptique dans le cortex cingulaire antérieur comme, par ailleurs, l'enregistrement d'électrodes intracérébrales au niveau du cortex cingulaire antérieur montre une réduction des potentiels somatosensoriels en cours d'analgésie hypnotique chez l'homme [Kropotov et al. 1997].

Le processus hypnotique pourrait également diminuer les afférences nociceptives provenant de la moelle soit par un effet direct au niveau périphérique [Langlade et al. 2002], soit au niveau de la moelle (comme le suggère la réduction du réflexe RIII) [Kiernan et al. 1995, Danziger et al. 1998] ou via l'activation d'un circuit inhibiteur cortico-spinal (substance grise périaqueducale).

Le processus hypnotique permet un recrutement des régions critiques à la gestion de la douleur. Ceci mène à une meilleure évaluation discriminative, émotionnelle, cognitive du stimulus nociceptif. Ce traitement de l'information optimise la réponse affective et comportementale du sujet.

Nos observations mettent en avant le rôle critique que joue le cortex cingulaire antérieur dans la modification qu'induit l'hypnose sur la composante sensorielle affective, cognitive et comportementale de la douleur. Elles nous confortent dans l'idée que non seulement des traitements pharmacologiques mais également des stratégies psychologiques peuvent soulager la douleur en modulant ce réseau neuronal complexe de régions corticales et sous-corticales impliquées dans l'expérience nociceptive.

SYNTHESE

Nous avons d'abord voulu montrer, dans le cadre d'une recherche clinique, que l'utilisation de l'hypnose en chirurgie était possible. L'originalité de notre approche était que nous avons d'office associé l'hypnose à une technique anesthésique déjà existante, la sédation intraveineuse consciente et l'anesthésie locale. Nous avons montré que cette nouvelle technique d'anesthésie, appelée "hypnosédation" était applicable à beaucoup de patients et beaucoup de types de chirurgies. Actuellement, plus de 3500 patients ont bénéficié de cette technique anesthésique au CHU de Liège. A part les informations données au patient, son consentement et sa collaboration, cette technique ne nécessite aucune préparation particulière. La réalisation de l'hypnosédation au bloc opératoire est rapide (induction \pm 10 minutes) et le réveil est immédiat à la fin de la chirurgie. Cette technique constitue une alternative intéressante aux techniques existantes (sédation ou anesthésie générale) et offre des avantages per- mais surtout postopératoires. Pendant l'opération, le patient, opéré dans ces conditions confortables, est calme, immobile et coopérant et les paramètres hémodynamiques restent plus stables au cours d'une hypnosédation que pendant les autres techniques anesthésiques. Cette technique procure donc des conditions opératoires excellentes pour le chirurgien. Les quantités de drogues anxiolytiques et analgésiques administrées au cours de l'opération sont minimales. Il s'ensuit moins de nausées et vomissements postopératoires (annexes 1 et 2). La douleur postopératoire est moindre et la consommation d'antalgiques est diminuée, la fatigue postopératoire est atténuée et la récupération accélérée; la durée d'hospitalisation est raccourcie et les patients reprennent leurs activités professionnelles plus précocément. Les implications économiques et sociales sont évidentes. L'hypnosédation permet de laisser le patient conscient en cours de chirurgie, mais distrait par une activité mentale, riche, plurimodale qui détourne son attention de l'intervention. Le fait de rester conscient permet au patient un rôle actif et participatif. Cela peut également influencer la récupération postopératoire en ce sens que le patient est fier d'avoir participé à cette anesthésie en collaboration étroite avec toute l'équipe opératoire, ce qui peut l'aider à faire davantage confiance à ses propres ressources (annexe 3 à 7).

En recherche, avec des volontaires, la collaboration étroite du Centre de Recherche Médicale du Cyclotron reste évidemment un atout important et même indispensable au développement de nos connaissances du processus hypnotique. C'est ainsi que dans la deuxième partie de notre travail, nous avons montré que l'hypnose basée sur la remémoration de souvenirs agréables se caractérise par une activation cérébrale particulière ayant des points communs avec l'imagerie mentale mais dont elle diffère par la désactivation du précunéus. Le sujet, d'apparence somnolent, diminue progressivement la prise de conscience de son environnement et de son propre corps. Il expérimente une prise de conscience de lui-même où il est simultanément acteur et observateur, il vit avec sérénité une dissociation. Le processus hypnotique se traduit par une imagerie mentale plurimodale cohérente et très vivace. Cette imagerie mentale, motrice et kinesthésique envahit le champ de sa conscience. Le sujet, sous hypnose, vit un processus de conscience modifiée. Ces patterns d'activation diffèrent de

l'éveil, de la conscience habituelle, de l'activation onirique pendant le sommeil paradoxal, et des hallucinations observées chez les patients schizophrènes (annexe 8).

Ensuite, la modulation de la douleur par hypnose a été investiguée également chez des volontaires, afin de mieux comprendre l'observation clinique d'une réduction de la perception douloureuse. Cette étude nous montre un changement significatif dans l'activité du cortex cingulaire antérieur en cours d'hypnose en relation avec l'intensité de la composante affective et sensorielle de la douleur. Le processus hypnotique diminue et module ainsi la nociception (annexe 9). Afin de mieux encore apprécier le rôle du cortex cingulaire antérieur dans cette modulation, une étude de connectivité a été réalisée. Bien que les mécanismes intimes qui mènent à l'analgésie sous hypnose restent encore actuellement inconnus, nos résultats suggèrent que le processus hypnotique permet un recrutement des régions critiques dans la gestion de la douleur. Ainsi, en fonction de l'évaluation subjective de la douleur, le débit du cortex cingulaire antérieur augmente et simultanément la connectivité avec un réseau cortical et sous-cortical, intervenant dans la douleur, augmente (annexe 10). Ceci mène à une meilleure évaluation discriminative, émotionnelle, cognitive du stimulus nociceptif. Ce traitement de l'information optimalise la réponse affective et comportementale.

Nos études, en clinique comme en recherche, nous ont conforté dans l'idée que, non seulement des agents pharmacologiques mais également des approches psychologiques peuvent agir sur la gestion de la douleur. Ainsi, un large réseau cortical et sous-cortical peut être mobilisé par chacun de nous afin d'atténuer les diverses composantes d'une douleur. Intégrer les techniques hypnotiques dans notre travail clinique au quotidien permet d'élargir nos actions thérapeutiques dans l'intérêt des patients.

PERSPECTIVES

En clinique, nous investiguons actuellement, de façon plus approfondie, le processus hypnotique car les besoins en drogues sédatives et analgésiques semblent dépendre de la profondeur de l'état hypnotique. D'après notre expérience clinique, cette capacité de se placer et de rester dans cet état est variable d'un individu à l'autre. La sédation intraveineuse que nous réalisons en cours de chirurgie potentialise probablement les capacités intrinsèques de chacun. Evaluer le processus hypnotique en clinique est donc un moyen d'objectiver cette impression clinique. Grâce à un questionnaire de six questions portant sur le vécu subjectif de l'expérience hypnotique, ainsi qu'une auto-évaluation par le patient de la dissociation par rapport à l'acte opératoire, à l'aide d'une échelle visuelle analogique, nous tentons de corrélérer l'état hypnotique avec les quantités de médicaments administrées, et le vécu du patient en cours de chirurgie (douleur, anxiété et satisfaction peropératoire).

Un autre projet de recherche clinique, en collaboration avec le Service d'Immuno-Endocrinologie, explore l'interaction "psycho-neuroendocrine" sous hypnose. L'ocytocine, considérée comme une hormone de la relation interpersonnelle, est libérée lors d'une séance de massage induisant bien-être physique et psychologique [Turner et al. 1999]. Le processus hypnotique, basé également sur une relation interpersonnelle (anesthésiste – patient), pourrait moduler l'axe vasopressine-ocytocine-neurophysine et ainsi contribuer à la stabilité hémodynamique et la récupération postopératoire rapide. Dans une étude ouverte, actuellement en cours, nous réalisons les dosages plasmatiques d'ACTH, vasopressine et ocytocine en cours de chirurgie thyroïdienne sous hypnosédation.

La recherche d'une nouvelle technique anesthésique a été poussée principalement par un souci de proposer une alternative valable à l'anesthésie générale, en respectant au mieux l'autonomie des patients. Ainsi, cette technique permet au patient de garder sa conscience, de respirer spontanément et de maintenir l'homéostasie cardiovasculaire. Explorer davantage les répercussions qu'entraîne le type d'anesthésie sur la cognition à moyen et plus long terme, chez le patient jeune et âgé, reste certes un de nos objectifs. Pour cela, la collaboration étroite du Service de Neuropsychologie reste un atout important. Investiguer la mémoire implicite et explicite par des tests neuropsychologiques et des potentiels évoqués cognitifs respectivement en cours d'anesthésie générale et d'hypnosédation, nous renseignera probablement davantage sur les répercussions cognitives respectives de ces deux techniques anesthésiques.

Un autre versant clinique, non abordé dans cette thèse, est l'intérêt de l'utilisation des techniques hypnotiques dans la prise en charge des douleurs, non liées à un geste chirurgical, qu'il s'agisse de douleurs aiguës ou de douleurs chroniques. Ainsi, nous avons réalisé une étude chez les patients grands brûlés afin de comprendre si les techniques hypnotiques apportent un bénéfice dans la prise en charge des douleurs lors de changements des pansements. Cette situation clinique reflète une douleur globale où non seulement la douleur-sensation est très intense car la peau blessée est fortement innervée, mais également la douleur-souffrance car le patient voit l'aspect de ses brûlures, craint automatiquement les conséquences de ces lésions pour son avenir : cicatrices, défiguration de son aspect physique.

Comme ces soins sont souvent quotidiens, le patient a appris qu'ils sont douloureux et anticipe cette douleur dès qu'il est confronté à cette situation. L'accompagnement psychologique et l'hypnose aident ces patients [Frenay et al. 2001]. En ce qui concerne les problèmes de douleurs chroniques, nous avons, avec la collaboration du Service de Neurologie, cherché à comprendre l'intérêt des techniques hypnotiques dans les problèmes de migraine [Sandor et al. 2000]. Dans d'autres types de douleurs chroniques comme les douleurs neuropathiques ou les lombosciatalgies, notre expérience clinique nous montre l'intérêt d'apprendre aux patients les techniques d'autohypnose. Cet apprentissage passe d'abord par une hétérohypnose, pour bien apprendre aux patients à se placer dans ce processus. Après, le patient est invité à l'utiliser régulièrement chez lui, mais en étant seul avec lui-même. Evaluer les bénéfices et investiguer d'un point de vue neuroanatomique fonctionnel ces différentes pathologies reste une des priorités de notre équipe.

Un dernier versant clinique à l'étude est l'application de l'autohypnose en médecine palliative. Une étude de qualité de vie chez les patients ayant présenté un cancer du sein et se trouvant dans la phase de rémission est actuellement en cours; son objectif est de comparer le bien-fondé d'un accompagnement psychologique à celui de l'apprentissage d'autohypnose dans ce groupe de patients.

En recherche, les progrès rapides des techniques de neuroimagerie révolutionnent actuellement notre connaissance du fonctionnement cérébral. Depuis le début de nos expériences sur l'hypnose, les moyens d'acquisition et d'analyse se sont améliorés. Nos protocoles expérimentaux utilisés jusqu'à présent dans l'étude de l'hypnose relèvent plus de l'observation que de l'expérimentation. Ils visaient d'abord à décrire la distribution de l'activité régionale durant l'hypnose, en la perturbant le moins possible. Ensuite, l'introduction d'un stimulus douloureux nous a fait découvrir que le processus hypnotique s'établissait de manière dynamique et qu'il dépendait étroitement de l'interaction de l'individu avec son milieu. Dans les études que nous projetons de réaliser ou qui sont en cours de réalisation, nous désirons notamment mieux comprendre l'action synergique entre le processus hypnotique et les médicaments analgésiques et anxiolytiques que nous utilisons pour la sédation en cours d'interventions diagnostiques ou thérapeutiques.

On pourrait encore évoluer vers des protocoles expérimentaux où l'on modifie l'activité cérébrale durant l'hypnose par des apprentissages implicites préalables à l'hypnose et ainsi vérifier l'effet de l'hypnose sur ces apprentissages. Le processus hypnotique traduit probablement l'interaction harmonieuse de divers systèmes de neurotransmission (acétylcholine, sérotonine, noradrénaline, GABA, acides aminés excitateurs, ...). Nous pouvons perturber le système par une intervention pharmacologique et tester leurs répercussions sur l'activité cérébrale. Ce genre d'étude pourrait nous fournir des renseignements sur l'intervention de ces systèmes de neurotransmission dans l'organisation cérébrale pendant l'hypnose et l'analgésie hypnotique.

L'utilisation de la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle a fortement progressé ces dernières années. La résonance fonctionnelle, en comparaison à la tomographie à émission de positons donne accès à des processus cérébraux plus brefs : la première explore des évènements neuronaux, la seconde des états de fonctionnement [Frackowiak et al. 1997].

Cette capacité permet d'accéder, plus facilement qu'avec la tomographie à émission de positons, à l'étude de la connectivité entre les aires cérébrales participant à une tâche et donc d'explorer le code neuronal qui sous-tend la tâche. En outre, la résolution spatiale de la résonance est meilleure que celle de la tomographie à positons. La conjonction de ces méthodes aboutira à une description plus précise du décours spatio-temporel des activations neuronales liées à la tâche. Ces moyens d'investigation vont inéluctablement conduire à une meilleure connaissance du fonctionnement cérébral humain. Il est donc utile de les utiliser à bon escient, en collaboration étroite avec les différents spécialistes du domaine afin d'approcher, avec toute l'humilité que cela demande, la conscience humaine.

Un dernier point, non abordé dans cette thèse, pourtant indispensable au développement de l'utilisation d'une nouvelle technique anesthésique, reste l'enseignement. C'est ainsi que, depuis 1994, nous avons mis sur pied un enseignement des techniques d'hypnose dans un cycle de formation destiné aux anesthésistes-réanimateurs, dentistes ou médecins et psychologues travaillant en soins palliatifs ou dans un Centre de la Douleur. Plus de 155 participants venant de différentes régions de Belgique, de la France et du Luxembourg ont suivi ces cours. L'enseignement, c'est la science de la construction du savoir.

"Si l'on acquiert des connaissances, ce n'est pas pour en faire étalage, mais pour s'en servir"

G.C. Lichtenberg. Le petit livre de la consolation

Bibliographie

- Adler L.J., Firestone L.L., Mintun M.A. and Winter P.M. (1994). "Central mechanisms of pain and opioid analgesia elucidated by positron emission tomography (PET)." Anesthesiology **81**: A917.
- Adler L.J., Gyulai F.E., Diehl D.J., Mintun M.A., Winter P.M. and Firestone L.L. (1997). "Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography." Anesth Analg **84**(1): 120-126.
- Adrian E.D. and Matthews B.H.C. (1934). "The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man." Brain **57**: 355-385.
- Aguilera G., Kiss A. and Hauger R. (1992). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during stress : role of neuropeptides and neurotransmitters. Stress : neuroendocrine and molecular approaches. Kvetnansky R., McCarty R. and Axelrod J. New York, Gordon and Breach Research Publishers. **1**: p. 365.
- Albe-Fessard D., Berkley K.J., Kruger L., Ralston H.J. and Willis W.D. (1985). "Diencephalic mechanisms of pain sensation." Brain Res Rev **9**: 217-296.
- Amaral D.G. and Price J.L. (1984). "Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis)." J Comp Neurol **230**(4): 465-496.
- Amaral D.G., Price J.L., Pitkänen A. and Carmichael S.T. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. The amygdala: neurobiological aspect of emotion, memory and mental dysfunction. Aggelton J.P. New York, Wiley-Liss: 1-66.
- Andreasen N.C., O'Leary D.S., Cizadlo T., Arndt S., Rezai K., Watkins G.L., Ponto L.L. and Hichwa R.D. (1995). "Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography." Am J Psychiatry **152**(11): 1576-1585.
- Arrowsmith J.B., Gerstman B.B., Fleischner D.E. and Benjamin S.B. (1991). "Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/US Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use gastrointestinal endoscopy." Gastrointest Endosc **37**: 421-427.
- Ashton C., Jr., Whitworth G.C., Seldomridge J.A., Shapiro P.A., Weinberg A.D., Michler R.E., Smith C.R., Rose E.A., Fisher S. and Oz M.C. (1997). "Self-hypnosis reduces anxiety following coronary artery bypass surgery. A prospective, randomized trial." J Cardiovasc Surg (Torino) **38**(1): 69-75.
- Atkinson R.L., Atkinson R.C., Smith E.E. and Hilgard E.R. (1987). Introduction à la Psychologie (2ème ed). Montréal.
- Augustine J.R. (1996). "Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans." Brain Res Brain Res Rev **22**(3): 229-244.
- Axelrod J. (1983). The relationship between the stress hormones, catecholamines, ACTH and glucocorticoids. Stress. The role of catecholamines and other neurotransmitters. Usdin E., Kvetnansky R. and Axelrod J. New York, Gordon and Breach Science Publishers. **1**: p. 1.
- Baer L., Ackerman R.H., Surman O.S., Correia J.A., Griffith J.L., Alpert N.M. and Hackett T.P. (1985). "Pet studies during hypnosis and hypnotic suggestion." Biological Psychology **2**: 293-298.
- Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J. and Morris P.J. (1992). "Systemic cytokine response after major surgery." Br J Surg **79**(8): 757-760.
- Bailey P.L., Pace N.L., Ashburn M.A., Moll J.W., East K.A. and Stanley T.H. (1990). "Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl." Anesthesiology **73**(5): 826-830.
- Bakan P. (1969). "Hypnotizability, laterality of eye movements and functional brain asymmetry." Percept Mot Skills **28**: 927-932.
- Baker T.J. and Gordon H.L. (1988). "Midazolam in ambulatory surgery." Plast Reconstr Surg **82**: 244.
- Bancaud J. and Talairach J. (1992). "Clinical semiology of frontal lobe seizures." Adv Neurol **57**: 3-58.
- Bandler R. and Shipley M.T. (1994). "Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression?" Trends Neurosci **17**(9): 379-389.
- Bandura A., Cioffi D., Taylor C.B. and Brouillard M.E. (1988). "Perceived self-efficacy in coping with cognitive stressors and opioid activation." J Pers Soc Psychol **55**(3): 479-488.

- Bantick S.J., Wise R.G., Ploghaus A., Clare S., Smith S.M. and Tracey I. (2002). "Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI." Brain **125**(Pt 2): 310-319.
- Barabasz A., Barabasz M., Jensen S., Calvin S., Trevisan M. and Warner D. (1999). "Cortical event-related potentials show the structure of hypnotic suggestions is crucial." Int J Clin Exp Hypn **47**(1): 5-22.
- Barbas H. and De Olmos J. (1990). "Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey." J Comp Neurol **300**(4): 549-571.
- Barber T.X. (1972). Suggested ("hypnotic") behavior: the trance paradigm versus an alternative paradigm. Hypnosis: research developments and perspectives. Fromm E. and Shor R.E. Chicago, Aldine-Atherton: 115-182.
- Baron R., Baron Y., Disbrow E. and Roberts T.P. (1999). "Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study." Neurology **53**(3): 548-557.
- Basar-Eroglu C., Basar E., Demiralp T. and Schürmann M. (1992). "P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review." Int J Psychophysiol **13**(2): 161-179.
- Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., Petersen L.A., Small S.D., Servi D., Laffel G., Sweitzer B.J., Shea B.F. and Hallisey R. (1995). "Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group." JAMA **274**(1): 29-34.
- Bechara A., Damasio H., Tranel D. and Anderson S.W. (1998). "Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex." J Neurosci **18**(1): 428-437.
- Bedford P.D. (1955). "Adverse effects of anaesthesia on old people." Lancet: 259-263.
- Berger B., Trotter S., Verney C., Gaspar P. and Alvarez C. (1988). "Regional and laminar distribution of the dopamine and serotonin innervation in the macaque cerebral cortex: a radioautographic study." J Comp Neurol **273**(1): 99-119.
- Berger B. (1992). Comparative neurochemical analysis of the frontal cortex, with special emphasis on the dopamine innervation of the primary motor, lateral prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex. Adv Neurol. Chauvel P. and Delgado-Escueta A. New York, Raven. **57**: 525-544.
- Bernheim H. (1884). De la suggestion dans l'état hypnotique et dans l'état de veille. Paris.
- Berthier M., Starkstein S. and Leiguarda R. (1988). "Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome." Ann Neurol **24**(1): 41-49.
- Besson J.M., Guilbaud G., Abdelmoumene M. and Chaouch A. (1982). "[Physiology of nociception]." J Physiol **78**(1): 7-107.
- Besson J.M. and Chaouch A. (1987). "Peripheral and spinal mechanisms of nociception." Physiol Rev **67**(1): 67-186.
- Bier A. (1889). "Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes." Dtsch Z Chir **51**: 361.
- Blankfield R., Zyzanski S., Flocke S.A., Alemagno S. and Scheurman K. (1995). "Taped therapeutic suggestions and taped music as adjuncts in the care of coronary-artery-bypass patients." Am J Clin Hypn **37**: 32-42.
- BMA (1955). "Hypnotism." Br Med J **23**: 1019.
- Bowers K.S. (1966). "Hypnotic behavior: the differentiation of trance and demand characteristic variables." J Abnorm Psychol **71**: 42-51.
- Braid J. (1843). Neurohypnology or the rationale of nervous sleep considered in relation with animal magnetism. London, J. Churchill.
- Breuer J. and Freud S. (1895). Studien über Hysterie. Leipzig-Wien.
- Brodman K. (1909). Vergleichende Localizationlehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien Dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig.
- Brooks J.C., Nurmikko T.J., Bimson W.E., Singh K.D. and Roberts N. (2002). "fMRI of Thermal Pain: Effects of Stimulus Laterality and Attention." Neuroimage **15**(2): 293-301.
- Brown P. and Marsden C.D. (1998). "What do the basal ganglia do?" Lancet **351**: 1801-1804.
- Bruehl S., Carlson C.R. and McCubbin J.A. (1993). "Two brief interventions for acute pain." Pain **54**(1): 29-36.

- Buggy D.J., Nicol B., Rowbotham D.J. and Lambert D.G. (2000). "Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: a role for GABA-A receptor-mediated inhibition." Anesthesiology **92**(4): 1067-1073.
- Bushnell M.C., Duncan G.H., Hofbauer R.K., Ha B., Chen J.I. and Carrier B. (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" Proc Natl Acad Sci U S A **96**(14): 7705-7709.
- Buxton L.S., Frizelle F.A., Parry B.R., Pettigrew R.A. and Hopkins W.G. (1992). "Validation of subjective measures of fatigue after elective operations." Eur J Surg **158**(8): 393-396.
- Byun M.Y., Fine N.A., Lee J.Y. and Mustoe T.A. (1999). "The clinical outcome of abdominoplasty performed under conscious sedation: increased use of fentanyl correlated with longer stay in outpatient unit." Plast Reconstr Surg **103**(4): 1260-1266.
- Carr D.B., Ballantyne J.C., Osgood P.F., Kemp J.W. and Szyfelbein S.K. (1989). "Pituitary-adrenal stress response in the absence of brain-pituitary connections." Anesth Analg **69**(2): 197-201.
- Casey K.L., Minoshima S., Berger K.L., Koeppe R.A., Morrow T.J. and Frey K.A. (1994). "Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli." J Neurophysiol **71**(2): 802-807.
- Casey K.L., Minoshima S., Morrow T.J., Koeppe R.A. and Frey K.A. (1995). Imaging the brain in pain: potentials, limitations, and implications. Pain and the brain. Bromm B. and Desmedt J.E. Basel, Karger: 201-211.
- Casey K.L., Minoshima S., Morrow T.J. and Koeppe R.A. (1996). "Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain." J Neurophysiol **76**(1): 571-581.
- Cathelin F. (1901). "A new route of spinal injection; A method of epidural injections by way of the sacral canal; Application to man." CR Soc Biol (Paris) **53**: 452.
- Chantraine P. (1984). Dictionnaire étymologique de la langue grecque, histoire des mots. Paris.
- Chapuis Y., Roichard B., Fulla Y. and Bonnichon A. (1996). "Chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire : une alternative à la chirurgie traditionnelle." Lyon Chir **92**: 375-380.
- Charcot J.M. (1882). Sur les divers états nerveux déterminés par l'hypnotisation chez les hystériques. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences: 405-405.
- Chaves J.F. and Brown J. (1987). "Spontaneous coping strategies for pain." J Behav Med **10**: 263-276.
- Chaves J.F. (1997). "The state of the "state" debate in hypnosis: a view from the cognitive-behavioral perspective." Int J Clin Exp Hypn **45**(3): 251-265.
- Chertok L., Stengers I. and Gille D. (1990). Mémoires d'un hérétique. Paris.
- Christensen T., Bendix T. and Kehlet H. (1982). "Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery." Br J Surg **69**(7): 417-419.
- Christensen T., Hougaard F. and Kehlet H. (1985). "Influence of pre- and intra- operative factors on the occurrence of postoperative fatigue." Br J Surg **72**(1): 63-65.
- Christensen T. and Kehlet H. (1993). "Postoperative fatigue." World J Surg **17**(2): 220-225.
- Chung F., Meier R., Lautenschlager E., Carmichael F.J. and Chung A. (1987). "General or spinal anesthesia: which is better in the elderly?" Anesthesiology **67**(3): 422-427.
- Chye E.P., Young I.G., Osborne G.A. and Rudkin G.E. (1993). "Outcomes after same-day oral surgery: a review of 1,180 cases at a major teaching hospital." J Oral Maxillofac Surg **51**(8): 846-849.
- Clark O. and Duh Q. (1997). Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia.
- Clergue F., Auroy Y., Pequignot F., Jouglu E., Lienhart A. and Laxenaire M.C. (1999). "French survey of anesthesia in 1996." Anesthesiology **91**(5): 1509-1520.
- Clum G.A., Luscomb R.L. and Scott L. (1982). "Relaxation training and cognitive redirection strategies in the treatment of acute pain." Pain **12**(2): 175-183.
- Cogan R. and Kluthe K.B. (1981). "The role of learning in pain reduction associated with relaxation and patterned breathing." J Psychosom Res **25**(6): 535-539.
- Coghill R.C., Talbot J.D., Evans A.C., Meyer E., Gjedde A., Bushnell M.C. and Duncan G.H. (1994). "Distributed processing of pain and vibration by the human brain." J Neurosci **14**(7): 4095-4108.

- Coghill R.C., Sang C.N., Maisog J.M. and Iadarola M.J. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." *J Neurophysiol* **82**(4): 1934-1943.
- Cohen M.S., Kosslyn S.M., Breiter H.C., DiGirolamo G.J., Thompson W.L., Anderson A.K., Brookheimer S.Y., Rosen B.R. and Belliveau J.W. (1996). "Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI." *Brain* **119**(Pt 1): 89-100.
- Connor T.J. and Leonard B.E. (1998). "Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders." *Life Sci* **62**(7): 583-606.
- Cooper J.B., Newbower R.S. and Long C.D. (1978). "Preventable anaesthesia mishaps : a study of human factors." *Anesthesiology* **49**: 399-406.
- Corbetta M., Miezin F.M., Dobmeyer S., Shulman G.L. and Petersen S.E. (1991). "Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography." *J Neurosci* **11**(8): 2383-2402.
- Cote L. and Crutcher M.D. (1991). The basal ganglia. *Principles of Neural Science*. Kandel E.R., Schwartz J.H. and Jessell T.M. Amsterdam, Elsevier: 647-659.
- Craig A.D., Bushnell M.C., Zhang E.T. and Blomqvist A. (1994). "A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation." *Nature* **372**(6508): 770-773.
- Craig A.D., Reiman E.M., Evans A. and Bushnell M.C. (1996). "Functional imaging of an illusion of pain." *Nature* **384**(6606): 258-260.
- Craig A.D., Chen K., Bandy D. and Reiman E.M. (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." *Nat Neurosci* **3**(2): 184-190.
- Crammond D.J. (1997). "Motor imagery: never in your wildest dream." *Trends Neurosci* **20**(2): 54-57.
- Crawford H.J., Mészáros I. and Szabo C. (1989). EEG differences in low and high hypnotizables during waking and hypnosis: rest, math and imaginal tasks. *Hypnosis: the 4th European Congress at Oxford*. Waxman D., Pederssen D., Wilkie I. and Mellett P. London, Whurr Publishers.
- Crawford H.J. (1990). Cold pressor pain with and without suggested analgesia: EEG correlates as moderated by hypnotic susceptibility level. Paper Presented at the 5th International Congress of Psychophysiology, Budapest.
- Crawford H.J., Gur R.C., Skolnick B., Gur R.E. and Benson D.M. (1993). "Effects of hypnosis on regional cerebral blood flow during ischemic pain with and without suggested hypnotic analgesia." *Int J Psychophysiol* **15**(3): 181-195.
- Crawford H.J., Knebel T., Kaplan L., Vendemia J.M., Xie M., Jamison S. and Pribram K.H. (1998). "Hypnotic analgesia: 1. Somatosensory event-related potential changes to noxious stimuli and 2. Transfer learning to reduce chronic low back pain." *Int J Clin Exp Hypn* **46**(1): 92-132.
- Crick F. (1994). *The Astonishing Hypothesis: the Scientific Search for the Soul*. New York.
- D'Alecy L.G., Rose C.J. and Sellers S.A. (1979). "Sympathetic modulation of hypercapnic cerebral vasodilation in dogs." *Circ Res* **45**(6): 771-785.
- Damasio A.R. (1994). *Descartes' error : emotion, reason, and the human brain*. New York, G.P. Putnam.
- Dantzer R. and Kelley K.W. (1989). "Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system." *Life Sci* **44**(26): 1995-2008.
- Danziger N., Fournier E., Bouhassira D., Michaud D., De Broucker T., Santarcangelo E., Carli G., Chertock L. and Willer J.C. (1998). "Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study." *Pain* **75**(1): 85-92.
- Davidson R.J. (1992). "Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion." *Brain Cogn* **20**(1): 125-151.
- Davis K.D., Taylor S.J., Crawley A.P., Wood M.L. and Mikulis D.J. (1997). "Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex." *J Neurophysiol* **77**(6): 3370-3380.
- Davis K.D., Kwan C.L., Crawley A.P. and Mikulis D.J. (1998). "Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli." *J Neurophysiol* **80**(3): 1533-1546.
- Davis K.D., Lozano R.M., Manduch M., Tasker R.R., Kiss Z.H. and Dostrovsky J.O. (1999). "Thalamic relay site for cold perception in humans." *J Neurophysiol* **81**(4): 1970-1973.

- Davis K.D. (2000). "The neural circuitry of pain as explored with functional MRI." Neurol Res **22**(3): 313-317.
- Davis N.J. (1999). Anaesthesia related mortality in Australia 1994-1996. Report of the Committee convened under the auspices of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists.
- De Castro J. and Mundeleer P. (1959). "Anesthésie sans barbituriques : la neuroleptanalgésie." Anesth Analg **16**: 1022.
- De Pascalis V., Silveri A. and Palumbo G. (1988). "EEG asymmetry during covert mental activity and its relationship with hypnotizability." Int J Clin Exp Hypn **36**(1): 38-52.
- De Pascalis V., Marucci F.S. and Penna P.M. (1989). "40-Hz EEG asymmetry during recall of emotional events in waking and hypnosis: differences between low and high hypnotizables." Int J Psychophysiol **7**: 85-96.
- De Pascalis V. and Perrone M. (1996). "EEG asymmetry and heart rate during experience of hypnotic analgesia in high and low hypnotizables." Int J Psychophysiol **21**(2-3): 163-175.
- DeBenedittis G., Cigada M., Bianchi A., Signorini M.G. and Cerutti S. (1994). "Autonomic changes during hypnosis: a heart rate variability power spectrum analysis as a marker of sympatho-vagal balance." Int J Clin Exp Hypn **42**(2): 140-152.
- Decety J., Philippon B. and Ingvar D.H. (1988). "rCBF landscapes during motor performance and motor ideation of a graphic gesture." Eur Arch Psychiatry Neurol Sci **238**(1): 33-38.
- Decety J., Perani D., Jeannerod M., Bettinardi V., Tadary B., Woods R., Mazziotta J.C. and Fazio F. (1994). "Mapping motor representations with positron emission tomography." Nature **371**(6498): 600-602.
- Degenshein A. and Hurwitz A. (1961). "La Découverte de l'Anesthésie. Le Dr W.T.G. Morton et sa bataille héroïque pour une nouvelle idée." Surgery **50**(4): 716-724.
- Delboeuf J. (1860). Prolégomènes philosophiques de la géométrie et solution des postulats, suivis d'une dissertation sur les principes de la géométrie. Liège, Paris et Leipzig.
- Delboeuf J. (1875). Théorie générale de la sensibilité. Mémoires de l'Académie Royale de Belgique.
- Delboeuf J. (1882). "Déterminisme et liberté." Revue philosophique.
- Delboeuf J. (1886). La Mémoire chez les hypnotisés. Revue philosophique de la France et de l'étranger: 446-447.
- Delboeuf J. (1891). "Pourquoi mourons-nous ?" Revue philosophique: 225-257, 408-227.
- Demaret A. (1984). De l'hypnose animale à l'hypnose humaine. Résurgence de l'hypnose. Une bataille de deux cents ans. Chertok L. Paris, Desclée de Brouwer.
- Derbyshire S.W., Jones A.K., Devani P., Friston K.J., Feinmann C., Harris M., Pearce S., Watson J.D. and Frackowiak R.S. (1994). "Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(10): 1166-1172.
- Derbyshire S.W., Jones A.K., Gyulai F., Clark S., Townsend D. and Firestone L.L. (1997). "Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity." Pain **73**(3): 431-445.
- Derbyshire S.W. and Jones A.K. (1998a). "Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography." Pain **76**(1-2): 127-135.
- Derbyshire S.W., Vogt B.A. and Jones A.K. (1998b). "Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex." Exp Brain Res **118**(1): 52-60.
- Devinsky O., Morrell M.J. and Vogt B.A. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." Brain **118**(Pt 1): 279-306.
- Di Piero V., Jones A.K.P., Iannotti F., Powell M., Perani D., Lenzi G.L. and Frackowiak R.S.J. (1991). "Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy." Pain **46**: 9-12.
- Dickenson A.H. (1994). NMDA receptor antagonists as analgesics. Pain research and Management. Fields H.L. and Liebeskind J.C. Seattle, IASP Press: 173-187.
- Ditkoff B.A., Chabot J., Feind C. and Lo Gerfo P. (1996). "Parathyroid surgery using monitored anesthesia care as an alternative to general anesthesia." Am J Surg **172**(6): 698-700.

- Dixon M. and Laurence J.R. (1992). Two hundred years of hypnosis research: Questions resolved? Questions unanswered! Contemporary hypnosis research. Fromm E. and Nash M.R. New York, Guilford: 24-66.
- Dray A. and Bevan S. (1993). "Inflammation and hyperalgesia: highlighting the team effort." Trends Pharmacol Sci 14(8): 287-290.
- Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R., Jr., Todd R.D., Reich T., Vannier M. and Raichle M.E. (1997). "Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders." Nature 386(6627): 824-827.
- Dubois F., Icard P., Berthelot G. and Levard H. (1990). "Coelioscopic cholecystectomy. Preliminary report of 36 cases." Ann Surg 211(1): 60-62.
- Duggan A.W., Hendry I.A., Morton C.R., Hutchison W.D. and Zhao Z.Q. (1988). "Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in the dorsal horn of the cat." Brain Res 451(1-2): 261-273.
- Dum R.P. and Strick P.L. (1991). "The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe." J Neurosci 11(3): 667-689.
- Dum R.P. and Strick P.L. (1993). Cingulate motor areas. Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook. Vogt B.A. and Gabriel M. Boston, Birkhäuser: 415-441.
- Duncan G.H., Bushnell M.C., Talbot J.D., Evans A.C., Meyer E. and Marrett S. (1992). "Pain and activation in the thalamus." Trends Neurosci 15(7): 252-253.
- Dunn A.J. and Berridge C.W. (1990). "Is corticotropin-releasing factor a mediator of stress responses?" Ann N Y Acad Sci 579: 183-191.
- Duyckaerts F. (1992). Joseph Delboeuf philosophe et hypnotiseur. Paris, Collection Les Empêcheurs de Penser en Rond.
- Duyckaerts F. (1993). Entre le psychisme et le mental. Importance de l'hypnose. Stengers I., Collection Les Empêcheurs de Penser en Rond: 231-245.
- Elliotson J. (1843). Numerous cases of surgical operations without pain in the mesmeric state. Philadelphia.
- Enqvist B. (1991). "Preoperative hypnotherapy and peroperative suggestions in general anesthesia: somatic responses in maxillo-facial surgery." Hypnos 2: 72-77.
- Enqvist B., von Konow L. and Bystedt H. (1995). "Pre- and perioperative suggestion in maxillofacial surgery: effects on blood loss and recovery." Int J Clin Exp Hypn 43(3): 284-294.
- Enqvist B., Björklund C., Engman M. and Jakobsson J. (1997). "Preoperative hypnosis reduces postoperative vomiting after surgery of the breasts." Acta Anaesthesiol Scand 41: 1028-1032.
- Erickson M.H., Rossi E.L. and Rossi S.I. (1976). Hypnotic realities. The induction of clinical hypnosis and forms of indirect suggestion. New York, Irvington Publishers.
- Esdaille J. (1847). Mesmerism in India and its practical application in surgery and medicine. Hartford.
- Evans B. and Stanley R. (1990). "Psychological interventions for coping with surgery: a review of hypnotic techniques." Aust J Clin Exp Hypn 18: 97-105.
- Evans R.H. (1989). "The pharmacology of segmental transmission in the spinal cord." Prog Neurobiol 33(4): 255-279.
- Faurion A., Cerf B., Van De Moortele P.F., Lobel E., MacLeod P. and Le Bihan D. (1999). "Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness." Neurosci Lett 277(3): 189-192.
- Faymonville M.E., Fissette J., Mambourg P.H., Roediger L., Joris J. and Lamy M. (1995). "Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery." Reg Anesth 20(2): 145-151.
- Faymonville M.E., Mambourg P.H., Joris J., Vrijens B., Fissette J., Albert A. and Lamy M. (1997). "Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: a prospective randomized study." Pain 73(3): 361-367.
- Faymonville M.E., Laureys S., Degueldre C., DelFiore G., Luxen A., Franck G., Lamy M. and Maquet P. (2000). "Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis." Anesthesiology 92(5): 1257-1267.

- Faymonville M.E., Laureys S., Roediger L., Del Fiore G., Degueldre C., Phillips C., Lamy M., Luxen A. and Maquet P. (2002). "Changes in cerebral functional connectivity underlying the modulation of pain perception by hypnosis." *Anesthesiology*: submitted.
- Fink G.R., Markowitsch H.J., Reinkemeier M., Bruckbauer T., Kessler J. and Heiss W.D. (1996). "Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory." *J Neurosci* **16**(13): 4275-4282.
- Firestone L.L., Gyulai F., Mintun M., Adler L.J., Urso K. and Winter P.M. (1996). "Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography." *Anesth Analg* **82**(6): 1247-1251.
- Fiset P., Paus T., Dalozé T., Plourde G., Meuret P., Bonhomme V., Hajj-Ali N., Backman S.B. and Evans A.C. (1999). "Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study." *J Neurosci* **19**(13): 5506-5513.
- Fisher L.A. (1989). "Corticotropin-releasing factor: endocrine and autonomic integration of responses to stress." *Trends Pharmacol Sci* **10**(5): 189-193.
- Fletcher P.C., Frith C.D., Baker S.C., Shallice T., Frackowiak R.S. and Dolan R.J. (1995a). "The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery." *Neuroimage* **2**(3): 195-200.
- Fletcher P.C., Happe F., Frith U., Baker S.C., Dolan R.J., Frackowiak R.S. and Frith C.D. (1995b). "Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension." *Cognition* **57**(2): 109-128.
- Flohr H. (1995a). "An information processing theory of anaesthesia." *Neuropsychologia* **33**(9): 1169-1180.
- Flohr H. (1995b). "Sensations and brain processes." *Behav Brain Res* **71**(1-2): 157-161.
- Folz E.L. and White L.E. (1962). "Pain 'relief' by frontal cingulumotomy." *J Neurosurg* **19**: 89-100.
- Forster A. and Bourgeois P. (1987). "Rôle de l'hypnose dans le traitement des brûlés." *Rev Med Suisse Rom* **107**: 731-734.
- Frackowiak R.S., Friston K., Frith C.D., Dolan R.J. and Mazziotta J.C. (1997). *Human brain function*. San Diego.
- Franks N.P. and Lieb W.R. (1994). "Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia." *Nature* **367**(6464): 607-614.
- Frayn K.N. (1986). "Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis." *Clin Endocrinol (Oxf)* **24**(5): 577-599.
- Frederikson M., Wik G., Fischer H. and Andersson J. (1995). "Affective and attentive neural networks in humans: a PET study of Pavlovian conditioning." *NeuroReport* **7**: 97-101.
- Frenay M.C., Faymonville M.E., Devlieger S., Albert A. and Vanderkelen A. (2001). "Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy." *Burns* **27**(8): 793-799.
- Friedman D.P., Murray E.A., O'Neill J.B. and Mishkin M. (1986). "Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch." *J Comp Neurol* **252**(3): 323-347.
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Dolan R.J., Lammertsma A.A. and Frackowiak R.S. (1990). "The relationship between global and local changes in PET scans." *J Cereb Blood Flow Metab* **10**(4): 458-466.
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F. and Frackowiak R.S. (1991). "Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change." *J Cereb Blood Flow Metab* **11**(4): 690-699.
- Friston K.J., Worsley K.J., Frackowiak R.S.J., Mazziotta J.C. and Evans A.C. (1994). "Assessing the significance of focal activations using their spatial extent." *Hum Brain Map* **1**: 214-220.
- Friston K.J., Ashburner J., Frith C., Poline J.B., Heather J. and Frackowiak R.S. (1995a). "Spatial realignment and normalization of images." *Hum Brain Map* **2**: 165-189.
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C.D. and Frackowiak R.S.J. (1995b). "Statistical parametric maps in functional imaging : a general approach." *Hum Brain Map* **2**: 189-210.

- Friston K.J., Buechel C., Fink G.R., Morris J., Rolls E. and Dolan R.J. (1997). "Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging." Neuroimage 6(3): 218-229.
- Frot M. and Mauguiere F. (1999). "Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans." Cereb Cortex 9(8): 854-863.
- Frot M., Isnard J., Guénot M. and Mauguière F. (2000). "Effects of noxious stimulus intensity on signals from operculo-insular cortex: an intra-cerebral recording study in humans." Clin Neurophysiol 111(1): 131.
- Gabel S. (1988). "The right hemisphere in imagery, hypnosis, rapid eye movement sleep and dreaming. Empirical studies and tentative conclusions." J Nerv Ment Dis 176(6): 323-331.
- Gaspar P., Berger B., Febvret A., Vigny A. and Henry J.P. (1989). "Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-B-hydroxylase." J Comp Neurol 279: 249-271.
- Gauld A. (1992). A History of hypnotism. New York, Cambridge University Press.
- George M.S., Ketter T.A., Parekh P.I., Horwitz B., Herscovitch P. and Post R.M. (1995). "Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women." Am J Psychiatry 152(3): 341-351.
- Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., O'Hara M.W., Mehta M.P., Pathak D., Kumar V. and Clark C.R. (1988). "Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia." Anesthesiology 69(4): 507-515.
- Giesecke K., Hamberger B., Jarnberg P.O. and Klingstedt C. (1988). "Paravertebral block during cholecystectomy: effects on circulatory and hormonal responses." Br J Anaesth 61(6): 652-656.
- Giesler G.J., Jr., Yeziarski R.P., Gerhart K.D. and Willis W.D. (1981). "Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons." J Neurophysiol 46(6): 1285-1308.
- Glaser F., Sannwald G.A., Buhr H.J., Kuntz C., Mayer H., Klee F. and Herfarth C. (1995). "General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy." Ann Surg 221(4): 372-380.
- Goel V., Grafman J., Sadato N. and Hallett M. (1995). "Modeling other minds." Neuroreport 6(13): 1741-1746.
- Goldenberg G., Podreka I., Steiner M., Willmes K., Suess E. and Deecke L. (1989). "Regional cerebral blood flow patterns in visual imagery." Neuropsychologia 27(5): 641-664.
- Goldstein A. and Hilgard E.R. (1975). "Failure of the opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia." Proc Natl Acad Sci U S A 72(6): 2041-2043.
- Gorton B.E. (1949). "The physiology of hypnosis." Psychiatr Q 23: 317-343, 457-385.
- Gray T.C. and Halton J. (1946). "A milestone in anaesthesia ? (d-tubocurarine chloride)." Proc R Soc Med 39: 400.
- Green M.V., Seidel J., Stein S.D., Tedder T.E., Kempner K.M., Kertzman C. and Zeffiro T.A. (1994). "Head movement in normal subjects during simulated PET brain imaging with and without head restraint." J Nucl Med 35(9): 1538-1546.
- Greenleaf M., Fisher S. and Einstein A. (1992). "Hypnotizability and recovery from cardiac surgery." Am J Clin Hypn 35(2): 119-128.
- Greenspan J.D., Lee R.R. and Lenz F.A. (1999). "Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex." Pain 81(3): 273-282.
- Griffith C.D., Whyman M., Bassey E.J., Hopkinson B.R. and Makin G.S. (1989). "Delayed recovery of hand grip strength predicts postoperative morbidity following major vascular surgery." Br J Surg 76(7): 704-705.
- Griffith H.R. and Johnson G.A. (1942). "The use of curare in general anaesthesia." Anesthesiology 3: 418.
- Griffiths R., Greiff J.M., Boyle E., Rowbotham D.J. and Norman R.I. (1994). "Volatile anesthetic agents inhibit choline uptake into rat synaptosomes." Anesthesiology 81(4): 953-958.

- Grond M., Pawlik G., Walter H., Lesch O.M. and Heiss W.D. (1995). "Hypnotic catalepsy-induced changes of regional cerebral glucose metabolism." *Psychiatry Res* **61**(3): 173-179.
- Gruzelier J., Brow T., Perry A., Rhonder J. and Thomas M. (1984). "Hypnotic susceptibility: a lateral predisposition and altered cerebral asymmetry under hypnosis." *Int J Psychophysiol* **2**(2): 131-139.
- Gruzelier J. and Warren K. (1993). "Neuropsychological evidence of reductions on left frontal tests with hypnosis." *Psychol Med* **23**(1): 93-101.
- Gur R. and Reyher J. (1973). "Relationship between style of hypnotic induction and direction of lateral eye movements." *J Abnorm Psychol* **82**(3): 499-505.
- Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L. and Raichle M.E. (2001a). "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function." *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(7): 4259-4264.
- Gusnard D.A. and Raichle M.E. (2001b). "Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain." *Nat Rev Neurosci* **2**(10): 685-694.
- Gustafson Y., Berggren D., Brannstrom B., Bucht G., Norberg A., Hansson L.I. and Winblad B. (1988). "Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture." *J Am Geriatr Soc* **36**(6): 525-530.
- Hagen N.A., Foley K.M., Cerbone D.J., Portenoy R.K. and Inturrisi C.E. (1991). "Chronic nausea and morphine-6-glucuronide." *J Pain Symptom Manage* **6**(3): 125-128.
- Halama P. (1989). "Die Veränderung der Korticalen Durchblutung vor und in Hypnose." *Exp Klin Hygn* **1**: 19-26.
- Halsted W.S. (1885). "Practical comments on the use and abuse of cocaine." *NY Med J* **42**: 294.
- Halsted W.S. (1920). "The operative story of goiter." *Johns Hopkins Hosp. Rep.* **19**: 169.
- Harris R.M., Porges S.W., Carpenter M.E. and Vincenz L.M. (1993). "Hypnotic susceptibility, mood state, and cardiovascular reactivity." *Am J Clin Hygn* **36**(1): 15-25.
- Hart R.R. (1980). "The influence of a taped hypnotic induction treatment procedure on the recovery of surgery patients." *Int J Clin Exp Hygn* **28**(4): 324-332.
- Haxby J.V., Grady C.L., Horwitz B., Ungerleider L.G., Mishkin M., Carson R.E., Herscovitch P., Schapiro M.B. and Rapoport S.I. (1991). "Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**(5): 1621-1625.
- Herzog H., Lele V.R., Kuwert T., Langen K.J., Kops E.R. and Feinendegen L.E. (1990). "Changed pattern of regional glucose metabolism during yoga meditative relaxation." *Neuropsychobiology* **23**(4): 182-187.
- Hilgard E.R. (1965). *The experience of hypnosis*. San Diego, New York, London, A Harvest/HBJ Book.
- Hofbauer R.K., Rainville P., Duncan G.H. and Bushnell M.C. (2001). "Cortical representation of the sensory dimension of pain." *J Neurophysiol* **86**(1): 402-411.
- Hoffman B.L. and Rasmussen T. (1953). "Stimulation studies of insular cortex of *Macaca mulatta*." *J Neurophysiol* **16**: 343-351.
- Holland R. (1984). "Anaesthesia-related mortality in Australia. In analysis of anaesthetic mishaps (eds Pearce EC and Cooper JB), Little, Brown and Company, Boston." *Int Anesthesiol Clin* **22**: 61-71.
- Holroyd J. (1996). "Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful." *Int J Clin Exp Hygn* **44**(1): 33-51.
- Homer "Mohn bringt Schlaf, Betäubung und Vergessen." (II.XI): 830-844.
- Hopkins M.B., Jordan J.M. and Lundy R.M. (1991). "The effects of hypnosis and of imagery on bleeding time: a brief communication." *Int J Clin Exp Hygn* **39**(3): 134-139.
- Horne D.J., Vatmanidis P. and Careri A. (1994). "Preparing patients for invasive medical and surgical procedures. 1: Adding behavioral and cognitive interventions." *Behav Med* **20**(1): 5-13.
- Houx P.J., Vreeling F.W. and Jolles J. (1991). "Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task." *Brain Cogn* **15**(2): 246-260.
- Howard R.J., Ffytche D.H., Barnes J., McKeefry D., Ha Y., Woodruff P.W., Bullmore E.T., Simmons A., Williams S.C., David A.S. and Brammer M. (1998). "The functional anatomy of imagining and perceiving colour." *Neuroreport* **9**(6): 1019-1023.

- Hsieh J.C., Belfrage M., Stone-Elander S., Hansson P. and Ingvar M. (1995). "Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography." *Pain* **63**(2): 225-236.
- Hsieh J.C., Stahle-Backdahl M., Hagermark O., Stone-Elander S., Rosenquist G. and Ingvar M. (1996). "Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study." *Pain* **64**(2): 303-314.
- Hsieh J.C., Stone-Elander S. and Ingvar M. (1999). "Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study." *Neurosci Lett* **262**(1): 61-64.
- Hudson A.J. (2000). "Pain perception and response: central nervous system mechanisms." *Can J Neurol Sci* **27**(1): 2-16.
- Hugdahl K., Nordby H. and Kval G. (1989). "Conditional learning and brain asymmetry: empirical data and a theoretical framework." *Learn Individ Dif* **1**: 385-405.
- Hugin W. (1989). *Anesthesia : discovery, progress, breakthroughs*. Basel, Switzerland.
- Hull C.L. (1933). *Hypnosis and suggestibility : An experimental approach*. New York.
- Iadarola M.J., Berman K.F., Zeffiro T.A., Byas-Smith M.G., Gracely R.H., Max M.B. and Bennett G.J. (1998). "Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET." *Brain* **121**(Pt 5): 931-947.
- Iadarola M.J. and Coghill R.C. (1999). "Imaging of pain: recent developments." *Curr Opin Anaesthesiol* **12**: 583-589.
- Jacknow D.S., Tschann J.M., Link M.P. and Boyce W.T. (1994). "Hypnosis in the prevention of chemotherapy-related nausea and vomiting in children: a prospective study." *J Dev Behav Pediatr* **15**(4): 258-264.
- James W. (1890). *The principles of psychology*. New York.
- Jana H. (1967). "Effect of hypnosis on circulation and respiration." *Indian J Med Res* **55**(6): 591-598.
- Janet P. (1904). "L'amnésie et la dissociation des souvenirs." *J Pyschol* **I**: 28-37.
- Janoff A.S., Pringle M.J. and Miller K.W. (1981). "Correlation of general anesthetic potency with solubility in membranes." *Biochim Biophys Acta* **649**(1): 125-128.
- Jasiukaitis P., Nouriani B. and Spiegel D. (1996). "Left hemisphere superiority for event-related potential effects of hypnotic obstruction." *Neuropsychologia* **34**(7): 661-668.
- Jasiukaitis P., Nouriani B., Hugdahl K. and Spiegel D. (1997). "Relateralizing hypnosis: or, have we been barking up the wrong hemisphere?" *Int J Clin Exp Hypn* **45**(2): 158-177.
- Johansen J.W. and Sebel P.S. (2000). "Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring." *Anesthesiology* **93**(5): 1336-1344.
- John M.E. and Parrino J.P. (1983). "Practical hypnotic suggestion in ophthalmic surgery." *Am J Ophthalmol* **96**: 540-542.
- Joiris T. (2000-2001). La dysfonction cognitive postopératoire chez le sujet jeune dans le cadre d'une chirurgie mineure. *Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation*. Liège, Université de Liège.
- Jones A.K., Brown W.D., Friston K.J., Qi L.Y. and Frackowiak R.S. (1991a). "Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography." *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **244**(1309): 39-44.
- Jones A.K., Friston K.J., Qi L.Y., Harris M., Cunningham V.J., Jones T., Feinman C. and Frackowiak R.S. (1991b). "Sites of action of morphine in the brain." *Lancet* **338**(8770): 825.
- Jones A.K., Cunningham V.J., Ha-Kawa S., Fujiwara T., Luthra S.K., Silva S., Derbyshire S. and Jones T. (1994). "Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis." *Br J Rheumatol* **33**(10): 909-916.
- Jones A.K. and Derbyshire S.W. (1995). Cortical and thalamic imaging in normal volunteers and patients with chronic pain. *Forebrain areas involved in pain processing*. Besson J.M., Guilbaud G. and Ollat H. Paris, John Libbey Eurotext: 229-238.
- Jones A.K. and Derbyshire S.W. (1997). "Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **56**(10): 601-607.
- Jones E.G. and Powell T.P. (1970). "An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey." *Brain* **93**(4): 793-820.
- Junker F. (1872). *Med Tms and Gaz* **1**: 510.

- Jurgens U. and Pratt R. (1979). "Role of the periaqueductal grey in vocal expression of emotion." Brain Res **167**(2): 367-378.
- Kaada B. and Japer H. (1952). "Respiratory responses to stimulation of temporal pole, insula, and hippocampal and limbic gyri in man." Arch Neurol Psychiatry **68**: 609-619.
- Kalkman C.J. and Drummond J.C. (2002). "Monitors of depth of anesthesia, quo vadis?" Anesthesiology **96**(4): 784-787.
- Kanda M., Nagamine T., Ikeda A., Ohara S., Kunieda T., Fujiwara N., Yazawa S., Sawamoto N., Matsumoto R., Taki W. and Shibasaki H. (2000). "Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human." Brain Res **853**(2): 282-289.
- Kaplan R.M., Metzger G. and Jablecki C. (1983). "Brief cognitive and relaxation training increases tolerance for a painful clinical electromyographic examination." Psychosom Med **45**(2): 155-162.
- Keefover R.W. (1998). "Aging and cognition." Neurol Clin **16**(3): 635-648.
- Kehlet H. (1997a). "Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation." Br J Anaesth **78**(5): 606-617.
- Kehlet H. (1997b). Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Cousins M.J. and Bridenbaugh P.O. Philadelphia, Lippincott.
- Keizer K. and Kuypers H.G.J. (1989). "Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*)." Exp Brain Res **74**: 311-318.
- Kessler R. and Dane J.R. (1996). "Psychological and hypnotic preparation for anesthesia and surgery: an individual differences perspective." Int J Clin Exp Hypn **XLIV**(3): 189-207.
- Kiernan B.D., Dane J.R., Phillips L.H. and Price D.D. (1995). "Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia." Pain **60**(1): 39-47.
- Kihlstrom J.F. (1985). "Hypnosis." Ann Rev Psychol **36**: 385-418.
- Kihlstrom J.F. (1997). "Convergence in understanding hypnosis? Perhaps, but perhaps not quite so fast." Int J Clin Exp Hypn **45**(3): 324-332.
- Kinomura S., Larsson J., Gulyas B. and Roland P.E. (1996). "Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei." Science **271**(5248): 512-515.
- Kirsch I. and Lynn S.J. (1998). "Dissociation theories of hypnosis." Psychol Bull **123**(1): 100-115.
- Kjaer T.W., Nowak M., Kjaer K.W., Lou A.R. and Lou H.C. (2001). "Precuneus-prefrontal activity during awareness of visual verbal stimuli." Conscious Cogn **10**(3): 356-365.
- Kjar A., Knigge U. and Bach F.W. (1993). "Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and β -endorphin response to histamine and restraint stress." Neuroendocrinology **58**: p. 588.
- Köllner C. (1884). "Über die Verwendung des Kokains zur Anaesthesierung am Auge." Wien Med Wochenschr **34**: 1309.
- Kooi K.A., Tucker R.P. and Marshall R.E. (1978). Fundamentals of electroencephalography (2nd ed). New York.
- Koski L. and Paus T. (2000). "Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis." Exp Brain Res **133**(1): 55-65.
- Kosslyn S.M., Alpert N.M., Thompson W.L., Maljkovic V., Weise S.B., Chabris C.E., S.E. H., Rauch S.L. and Buonomano F.S. (1993). "Visual mental imagery activates topographically organized visual cortex : PET investigations." J Cogn Neurosci **5**: 263-287.
- Kosslyn S.M., Alpert N.M., Thompson W.L., Chabris C.F., Rauch S.L. and Anderson A.K. (1994). "Identifying objects seen from different viewpoints. A PET investigation." Brain **117**(Pt 5): 1055-1071.
- Kosslyn S.M., Maljkovic V., Hamilton S.E., Horwitz G. and Thompson W.L. (1995). "Two types of image generation: evidence for left and right hemisphere processes." Neuropsychologia **33**(11): 1485-1510.
- Kosslyn S.M., Sukel K.E., Thompson W.L. and Alpert N.L. (1996). "Two types of image generation : a PET investigation." Neuroimage **3**: S212.

- Kosslyn S.M., Thompson W.L., Costantini-Ferrando M.F., Alpert N.M. and Spiegel D. (2000). "Hypnotic visual illusion alters color processing in the brain." *Am J Psychiatry* **157**(8): 1279-1284.
- Kosslyn S.M., Ganis G. and Thompson W.L. (2001). "Neural foundations of imagery." *Nat Rev Neurosci* **2**(9): 635-642.
- Kretschmer (1963). *Gestalten und Gedanken*. Thieme. Stuttgart: 133-136.
- Kroll D.A., Caplan R.A. and Posner K. (1990). "Nerve injury associated with anesthesia." *Anesthesiology* **73**: 202-207.
- Kropotov J.D., Crawford H.J. and Polyakov Y.I. (1997). "Somatosensory event-related potential changes to painful stimuli during hypnotic analgesia: anterior cingulate cortex and anterior temporal cortex intracranial recordings." *Int J Psychophysiol* **27**(1): 1-8.
- Kunishio K. and Haber S.N. (1994). "Primate cingulo-striatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input." *J Comp Neurol* **350**(3): 337-356.
- Kwan C.L., Crawley A.P., Mikulis D.J. and Davis K.D. (2000). "An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli." *Pain* **85**(3): 359-374.
- Lambert S.A. (1996). *The effects of hypnosis/guided imagery on the postoperative course of children. Developmental and behavioral pediatrics*. Williams and Wilkins. **17**: 307-310.
- Lang E.V., Joyce J.S., Spiegel D., Hamilton D. and Lee K.K. (1996). "Self-hypnotic relaxation during interventional radiological procedures: effects on pain perception and intravenous drug use." *Int J Clin Exp Hypn* **44**(2): 106-119.
- Lang E.V., Benotsch E.G., Fick L.J., Lutgendorf S., Berbaum M.L., Berbaum K.S., Logan H. and Spiegel D. (2000). "Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial." *The Lancet* **355**: 1486-1490.
- Lang W., Petit L., Hollinger P., Pietrzyk U., Tzourio N., Mazoyer B. and Berthoz A. (1994). "A positron emission tomography study of oculomotor imagery." *Neuroreport* **5**(8): 921-924.
- Langlade A., Jussiau C., Lamonerie L., Marret E. and Bonnet F. (2002). "Hypnosis increases heat detection and heat pain thresholds in healthy volunteers." *Reg Anesth Pain Med* **27**(1): 43-46.
- Lapassade G. (1993). *Les états modifiés de consciences*. Paris, P.U.F.
- Larousse (1998). *Larousse Grand Format*.
- Larousse (2002). *Petit Larousse Illustré*. Paris.
- Laurence J.R. (1997). "Hypnotic theorizing: spring cleaning is long overdue." *Int J Clin Exp Hypn* **45**(3): 280-290.
- Laureys S., Faymonville M.E., Degueldre C., Fiore G.D., Damas P., Lambermont B., Janssens N., Aerts J., Franck G., Luxen A., Moonen G., Lamy M. and Maquet P. (2000). "Auditory processing in the vegetative state." *Brain* **123**(Pt 8): 1589-1601.
- Lazar S.W., Bush G., Gollub R.L., Fricchione G.L., Khalsa G. and Benson H. (2000). "Functional brain mapping of the relaxation response and meditation." *Neuroreport* **11**(7): 1581-1585.
- Lee A.J. (1941). *A synopsis of Anaesthesia*. London, Simpkin Marshall.
- Leonardo M., Fileldman J., Sadato N., Campbell G., Ibanez V., Cohen L., Deiber M.P., Jezzard P., Pons T., Turner R., Le Bihan D. and Hallett M. (1995). "A functional magnetic resonance imaging study of cortical regions associated with motor task execution and motor ideation in humans." *Hum Brain Map* **3**: 83-92.
- Levine J.D., Fields H.L. and Basbaum A.I. (1993). "Peptides and the primary afferent nociceptor." *J Neurosci* **13**(6): 2273-2286.
- Lewis D.A. (1992). "The catecholaminergic innervation of primate prefrontal cortex." *J Neural Transm Suppl* **36**: 179-200.
- Li X., Czajkowski C. and Pearce R.A. (2000). "Rapid and direct modulation of GABA-A receptors by halothane." *Anesthesiology* **92**(5): 1366-1375.
- Liu R., Barry J.E. and Weinman J. (1994). "Effects of background stress and anxiety on postoperative recovery." *Anaesthesia* **49**(5): 382-386.
- Lo gerfo P. (1998). "Local/regional anesthesia for thyroidectomy : evaluation as an outpatient procedure." *Surgery* **124**(6): 975-979.

- Lou H.C., Kjaer T.W., Friberg L., Wildschiodtz G., Holm S. and Nowak M. (1999). "A 15O-H₂O PET study of meditation and the resting state of normal consciousness." Hum Brain Mapp 7(2): 98-105.
- Lu D.P. and Lu G.P. (1996). "Hypnosis and pharmacological sedation for medically compromised patients." Compend Contin Educ Dent 17(1): 32, 34-36, 38-40.
- Lubar J.F., Gordon D.M., Harrist R.S., Nash M.R., Mann C.A. and Lacy J.E. (1991). "EEG correlates of hypnotic susceptibility based upon fast Fourier power spectral analysis." Biofeedback Self Regul 16(1): 75-85.
- Lueck C.J., Zeki S., Friston K.J., Deiber M.P., Cope P., Cunningham V.J., Lammertsma A.A., Kennard C. and Frackowiak R.S. (1989). "The colour centre in the cerebral cortex of man." Nature 340(6232): 386-389.
- Lund P.C. (1966). Peridural analgesia and anesthesia. Illinois, USA, Charles C. Thomas.
- Machelska H. and Stein C. (1999). "Pain control and the immune system." Curr Opin Anaesthesiol 12: 579-581.
- MacLeod-Morgan C. and Lack L. (1982). "Hemispheric specificity: a physiological concomitant of hypnotizability." Psychophysiology 19(6): 687-690.
- Maquet P., Peters J., Aerts J., Delfiore G., Degueldre C., Luxen A. and Franck G. (1996). "Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming." Nature 383(6596): 163-166.
- Maquet P., Degueldre C., Delfiore G., Aerts J., Peters J.M., Luxen A. and Franck G. (1997). "Functional neuroanatomy of human slow wave sleep." J Neurosci 17(8): 2807-2812.
- Maquet P., Faymonville M.E., Degueldre C., Delfiore G., Franck G., Luxen A. and Lamy M. (1999). "Functional neuroanatomy of hypnotic state." Biol Psychiatry 45(3): 327-333.
- Marcus J.R., Tyrone J.W., Few J.W., Fine N.A. and Mustoe T.A. (1999). "Optimization of conscious sedation in plastic surgery." Plast Reconstr Surg 104(5): 1338-1345.
- Mastorakos G., Weber J.S., Magiakou M.A., Gunn H. and Chrousos G.P. (1994). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion." J Clin Endocrinol Metab 79(4): 934-939.
- Mauer M.H., Burnett K.F., Ouellette E.A., Ironson G.H. and Dandes H.M. (1999). "Medical hypnosis and orthopedic hand surgery: pain perception, postoperative recovery, and therapeutic comfort." Int J Clin Exp Hypn 47(2): 144-161.
- Mauguiere F., Merlet I., Forss N., Vanni S., Jousmaki V., Adeleine P. and Hari R. (1997). "Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 104(4): 281-289.
- Mayer D.J., Price D.D., Barber J. and Rafti A. (1976). Acupuncture analgesia: evidence for activation of a pain inhibitory system as a mechanism of action. Advances in pain research and therapy. Bonica J.J. and Albe-Fessard D. New York, Raven Press. 1: 751-754.
- Mazoyer B.M., Tzourio N., Frak V., Syrota A., Murayama N., Levrier O., Salamon G., Dehaene S., Cohen L. and Mehler J. (1993). "The cortical representation of speech." J Cogn Neurosci 5: 467-479.
- McCleane G.T. and Cooper R. (1990). "The nature of preoperative anxiety." Anaesthesia 45: 153-155.
- McDougall W. (1926). Outline of abnormal psychology. New York.
- Meller S.T. and Gebhart G.F. (1993). "Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord." Pain 52(2): 127-136.
- Meltzer S.J. (1910). Med Rec N.Y. 77: 477.
- Meridy H.W. (1982). "Criteria for selection of ambulatory surgical patients and guidelines for anesthetic management : a retrospective study of 1553 cases." Anesth Analg 61: 921.
- Merskey H. (1989). "Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms." Pain suppl 3: S10-S24.
- Mesmer A. (1776). Schreiben über die Magnetkur s.d.
- Mesulam M.M. and Mufson E.J. (1982). "Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function." J Comp Neurol 212(1): 38-52.

- Mesulam M.M. and Mufson E.J. (1985). The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function. Cerebral cortex. Peters A. and Jones E.G. New York, Plenum Press. 4: 179-226.
- Meyer H.K., Diehl B.J., Ulrich P.T. and Meinig G. (1989). "Changes in regional cortical blood flow in hypnosis." Z Psychosom Med Psychoanal 35(1): 48-58.
- Mezey E., Reisine T. and Brownstein M.J. (1983). Peripheral catecholamines regulate in vivo ACTH release through adrenergic receptors in the rat anterior pituitary. Stress. The role of catecholamines and other neurotransmitters. Usdin E., Kvetnansky R. and Axelrod J. New York, Gordon and Breach Science Publishers. 1: p. 225.
- Michaux D.M. (1993). Hypnose: le conflit phénomène/représentation sociale et ses enjeux. Importance de l'hypnose. Stengers I., Les Empêcheurs De Penser En Rond: 57-108.
- Minoshima S., Giordani B., Berent S., Frey K.A., Foster N.L. and Kuhl D.E. (1997). "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease." Ann Neurol 42(1): 85-94.
- Mollenholt P., Post C., Rawal N., Freedman J., Hokfelt T. and Paulsson I. (1988). "Antinociceptive and 'neurotoxic' actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration." Pain 32(1): 95-105.
- Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauven P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E. and Gravenstein J.S. (1998). "Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction." Lancet 351(9106): 857-861.
- Montgomery G.H., DuHamel K.N. and Redd W.H. (2000). "A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis?" Int J Clin Exp Hypn 48(2): 138-153.
- Morecraft R.J. and Van Hoesen G.W. (1992). "Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c." J Comp Neurol 322(4): 471-489.
- Morecraft R.J., Geula C. and Mesulam M.M. (1993). "Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention." Arch Neurol 50(3): 279-284.
- Moret V., Forster A., Laverriere M.C., Lambert H., Gaillard R.C., Bourgeois P., Haynal A., Gemperle M. and Buchser E. (1991). "Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference?" Pain 45(2): 135-140.
- Morgan A.H., McDonald P.J. and MacDonald H. (1971). "Differences in bilateral alpha activity as a function of experimental task with a note on lateral eye movements and hypnotizability." Neuropsychologia 9(4): 459-469.
- Morgan A.H., MacDonald H. and Hilgard E.R. (1974). "EEG alpha: lateral asymmetry related to task, and hypnotizability." Psychophysiology 11(3): 275-282.
- Morgan A.H. and Hilgard J.R. (1978-79a). "The Stanford Hypnotic Clinical Scale for Adults." Am J Clin Hypn 21: 134-147.
- Morgan A.H. and Hilgard J.R. (1978-79b). "The Stanford Hypnotic Clinical Scale for Children." Am J Clin Hypn 21: 148-169.
- Morris J.S., Friston K.J., Buchel C., Frith C.D., Young A.W., Calder A.J. and Dolan R.J. (1998). "A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions." Brain 121(Pt 1): 47-57.
- Morris J.S., Scott S.K. and Dolan R.J. (1999). "Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations." Neuropsychologia 37(10): 1155-1163.
- Morton W.T.G. (1846). "Notice 'To Surgeons and Physicians'." Boston Med Surg J.
- Moses A.M. (1994). "Editorial : comments on some clinical implications of the release of adrenocorticotropin and vasopressin by interleukin-6 and other cytokines." J Clin Endocrinol Metab 79: 932.
- Mrak R.E., Griffin S.T. and Graham D.I. (1997). "Aging-associated changes in human brain." J Neuropathol Exp Neurol 56(12): 1269-1275.
- Mufson E.J. and Mesulam M.M. (1982). "Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum." J Comp Neurol 212(1): 23-37.
- Muller N. (1997). "Role of the cytokine network in the CNS and psychiatric disorders." Nervenarzt 68(1): 11-20.

- Muller N. and Ackenheil M. (1998). "Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **22**(1): 1-33.
- Müller-Preuss P. and Jürgens U. (1976). "Projections from the "cingular" vocalization area in the squirrel monkey." Brain Res **103**: 29-43.
- Nardone G. and Watzlawick P. (1993). L'art du changement, L'Esprit du Temps.
- Neafsey E.J., Terreberry R.R., Hurley K.M., Ruit K.G. and Fryszak R.J. (1993). Anterior cingulate cortex in rodents: connections, visceral control functions, and implications of emotion. Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook. Vogt B.A. and Gabriel M. Boston: 206-223.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B., Gaver V., Grocott H., Jones R.H., Mark D.B., Reves J.G. and Blumenthal J.A. (2001). "Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery." N Engl J Med **344**(6): 395-402.
- Newman S., Klinger L., Venn G., Smith P., Harrison M. and Treasure T. (1989). "Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery." J Psychosom Res **33**(2): 227-233.
- Nielson W.R., Gelb A.W., Casey J.E., Penny F.J., Merchant R.N. and Manninen P.H. (1990). "Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly." Anesthesiology **73**(6): 1103-1109.
- Nobre A.C., Sebestyen G.N., Gitelman D.R., Mesulam M.M., Frackowiak R.S. and Frith C.D. (1997). "Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography." Brain **120**(Pt 3): 515-533.
- Norman J., Chheda H. and Farrell C. (1998). "Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results." Am Surg **64**(5): 391-395; discussion 395-396.
- O'Keefe S.T. and Ni Chonchubhair A. (1994). "Postoperative delirium in the elderly." Br J Anaesth **73**(5): 673-687.
- Ochimi M., Hirota K. and Koike K. (1992). "Binding sites for interleukin-6 in the anterior pituitary gland." Neuroendocrinology **55**: 199.
- Oldfield R.C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Olness K., Wain H.J. and Ng L. (1980). "A pilot study of blood endorphin levels in children using self-hypnosis to control pain." J Dev Behav Pediatr **1**(4): 187-188.
- Oshiro Y., Fuijita N., Tanaka H., Hirabuki N., Nakamura H. and Yoshiya I. (1998). "Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the SII-insular region." Neuroreport **9**(10): 2285-2289.
- Otsuka M. and Yoshioka K. (1993). "Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins." Physiol Rev **73**(2): 229-308.
- Otto-Salaz L.L., Nadon R., Hoyt I., Register P.A. and Kihlstrom J.F. (1992). "Laterality of hypnotic response." Int J Clin Exp Hypn **40**: 12-20.
- Palazzo M.G. and Strunin L. (1984). "Anaesthesia and emesis. I: Etiology." Can Anaesth Soc J **31**(2): 178-187.
- Pandya D.N. and Kuypers H.G. (1969). "Cortico-cortical connections in the rhesus monkey." Brain Res **13**(1): 13-36.
- Pandya D.N., Van Hoesen G.W. and Mesulam M.M. (1981). "Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey." Exp Brain Res **42**(3-4): 319-330.
- Paus T. (2001). "Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface." Nat Rev Neurosci **2**(6): 417-424.
- Pavlov I.P. (1953). Über die sogenannte Tierhypnose. Berlin, Verlag.
- Perlini A.H. and Spanos N.P. (1991). "EEG alpha methodologies and hypnotizability: a critical review." Psychophysiology **28**(5): 511-530.
- Peschanski M., Mantyh P.W. and Besson J.M. (1983). "Spinal afferents to the ventrobasal thalamic complex in the rat: an anatomical study using wheat-germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase." Brain Res **278**(1-2): 240-244.
- Petersson B., Wernerman J., Waller S.O., von der Decken A. and Vinnars E. (1990). "Elective abdominal surgery depresses muscle protein synthesis and increases subjective fatigue: effects lasting more than 30 days." Br J Surg **77**(7): 796-800.
- Petrovic P., Kalso E., Petersson K.M. and Ingvar M. (2002). "Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network." Science **295**(5560): 1737-1740.

- Peyron R., Garcia-Larrea L., Gregoire M.C., Costes N., Convers P., Lavenne F., Mauguiere F., Michel D. and Laurent B. (1999). "Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks." *Brain* **122**(Pt 9): 1765-1780.
- Peyron R., Laurent B. and Garcia-Larrea L. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta- analysis (2000)." *Neurophysiol Clin* **30**(5): 263-288.
- Phillips M.L., Young A.W., Senior C., Brammer M., Andrew C., Calder A.J., Bullmore E.T., Perrett D.I., Rowland D., Williams S.C., Gray J.A. and David A.S. (1997). "A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust." *Nature* **389**(6650): 495-498.
- Picard N. and Strick P.L. (1996). "Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation." *Cereb Cortex* **6**(3): 342-353.
- Pinnell C.M. and Covino N.A. (2000). "Empirical findings on the use of hypnosis in medicine: a critical review." *Int J Clin Exp Hypn* **48**(2): 170-194.
- Ploghaus A., Tracey I., Gati J.S., Clare S., Menon R.S., Matthews P.M. and Rawlins J.N. (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." *Science* **284**(5422): 1979-1981.
- Ploner M., Freund H.J. and Schnitzler A. (1999). "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." *Pain* **81**(1-2): 211-214.
- Plum F. and Posner J.B. (1980). *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Philadelphia.
- Pollard J.B. (2002). "High Incidence of Cardiac Arrest following Spinal Anesthesia." *Anesthesiology* **96**(2): 515.
- Pollock J.E., Neal J.M., Liu S.S., Burkhead D. and Polissar N. (2000). "Sedation during spinal anesthesia." *Anesthesiology* **93**(3): 728-734.
- Pons T.P., Garraghty P.E. and Mishkin M. (1992). "Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus mokeys." *J Neurophysiol* **68**: 518-527.
- Portas C.M., Rees G., Howseman A.M., Josephs O., Turner R. and Frith C.D. (1998). "A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans." *J Neurosci* **18**(21): 8979-8989.
- Posner M.I. (1994). "Attention: the mechanisms of consciousness." *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**(16): 7398-7403.
- Posner M.I. and Dehaene S. (1994). "Attentional networks." *Trends Neurosci* **17**(2): 75-79.
- Price D.D. (2000). "Hypnotic analgesia : Psychological and neural mechanisms." *Science* **288**(5472): 1769-1772.
- Puységur A.M.J. (1811). *Recherches, expériences et observations physiologiques sur l'homme dans l'état du somnambulisme naturel, et dans le somnambulisme provoqué par l'acte magnétique*. Paris.
- Rademaker B.M., Kalkman C.J., Odoom J.A., de Wit L. and Ringers J. (1994). "Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function." *Br J Anaesth* **72**(3): 263-266.
- Raines D.E., Rankin S.E. and Miller K.W. (1995). "General anesthetics modify the kinetics of nicotinic acetylcholine receptor desensitization at clinically relevant concentrations." *Anesthesiology* **82**(1): 276-287; discussion 231A-232A.
- Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B. and Bushnell M.C. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." *Science* **277**(5328): 968-971.
- Rainville P., Hofbauer R.K., Paus T., Duncan G.H., Bushnell M.C. and Price D.D. (1999). "Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion." *J Cogn Neurosci* **11**(1): 110-125.
- Rapkin D.A., Straubing M. and Holroyd J.C. (1991). "Guided imagery, hypnosis and recovery from head and neck cancer surgery: an exploration study." *Int J Clin Exp Hypn* **XXXIX**(4): 215-226;.
- Ratnakumari L. and Hemmings H.C., Jr. (1998). "Inhibition of presynaptic sodium channels by halothane." *Anesthesiology* **88**(4): 1043-1054.
- Ray W.J., Sabsevitz D., De Pascalis V., Quigley K., Aikins D. and Tubbs M. (2000). "Cardiovascular reactivity during hypnosis and hypnotic susceptibility: three studies of heart rate variability." *Int J Clin Exp Hypn* **48**(1): 22-31.
- Reddick E.J. and Olsen D.O. (1990). "Outpatient laparoscopic laser cholecystectomy." *Am J Surg* **160**(5): 485-487; discussion 488-489.

- Reis C.R. and Puil E. (1999). "Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons." *J Neurophysiol* **81**: 1795-1801.
- Rey R. (1993). *L'histoire de la douleur*. Paris.
- Riis J., Lomholt B., Haxholdt O., Kehlet H., Valentin N., Danielsen U. and Dyrberg V. (1983). "Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients." *Acta Anaesthesiol Scand* **27**(1): 44-49.
- Robert P. (1983). *Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. Paris.
- Robinson V. (1946). *Victory over pain. A history of anesthesia*. New York, USA, H. Schuman.
- Rockville M.D. (1992). *Acute pain management guideline panel. Acute pain management operative or medical procedures and trauma.*, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).
- Roland P.E., Eriksson L., Stone-Elander S. and Widen L. (1987). "Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain?" *J Neurosci* **7**(8): 2373-2389.
- Roland P.E. and Gulyas B. (1994). "Visual imagery and visual representation." *Trends Neurosci* **17**(7): 281-287; discussion 294-287.
- Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D., Frackowiak R.S., Davies G.J., Jones T. and Camici P.G. (1994). "Central nervous pathways mediating angina pectoris." *Lancet* **344**(8916): 147-150.
- Rowbotham D.J. and Smith G. (1992). "Postoperative nausea and vomiting." *Br J Anaesth* **69**(Suppl 1): 1-68.
- Ruggieri V. (1999). "The running horse stops: the hypothetical role of the eyes in imagery of movement." *Percept Mot Skills* **89**(3 Pt 2): 1088-1092.
- Runciman W.B. (1993). "International task force on anaesthesia safety. Discussion on the International Standards." *Eur J Anaesthesiol* **10**(7): 19-23.
- Runciman W.B. (1996). "Incident monitoring, clinical anaesthesiology." *Quality assurance and risk management in anaesthesia*. **10**(2): 333-356.
- Ryding E., Decety J., Sjöholm H., Stenberg G. and Ingvar D.H. (1993). "Motor imagery activates the cerebellum regionally. A SPECT rCBF study with 99mTc-HMPAO." *Brain Res Cogn Brain Res* **1**(2): 94-99.
- Sabourin M.E., Cutcomb S.D., Crawford H.J. and Pribram K. (1990). "EEG correlates of hypnotic susceptibility and hypnotic trance: spectral analysis and coherence." *Int J Psychophysiol* **10**(2): 125-142.
- Sadzot B., Price J.C., Mayberg H.S., Douglass K.H., Dannals R.F., Lever J.R., Ravert H.T., Wilson A.A., Wagner H.N., Jr., Feldman M.A. and et al. (1991). "Quantification of human opiate receptor concentration and affinity using high and low specific activity [¹¹C]diprenorphine and positron emission tomography." *J Cereb Blood Flow Metab* **11**(2): 204-219.
- Salo M. (1996). "Cytokines and attenuation of responses to surgery." *Acta Anaesthesiol Scand* **40**(2): 141-142.
- Sandor P.S., Faymonville M., Maquet P. and Schoenen J. (2000). *Intensity dependence of auditory evoked potentials during mental imagery and ypnotic state in migraine*. Headache World and Collegium Internationale Neuro-Pharmacologicum, Bruxelles.
- Sarbin T. and Slagle R. (1972). Hypnosis and psychophysiological outcomes. *Hypnosis : research developments and perspectives*. Fromm E. and Shor R.E. Chicago, Aldine: 185-214.
- Scaccianoce S., Muscolo L.A., Cigliana G., Navarra D., Nicolai R. and Angelucci L. (1991). "Evidence for a specific role of vasopressin in sustaining pituitary- adrenocortical stress response in the rat." *Endocrinology* **128**(6): 3138-3143.
- Scheller M., Bufler J., Schneck H., Kochs E. and Franke C. (1997). "Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations." *Anesthesiology* **86**(1): 118-127.
- Schneider R.J., Friedman D.P. and Mishkin M. (1993). "A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey." *Brain Res* **621**(1): 116-120.
- Schroeder D. and Hill G.L. (1993). "Predicting postoperative fatigue: importance of preoperative factors." *World J Surg* **17**(2): 226-231.
- Selye H. (1936). "A syndrome produced by diverse noxious agents." *Nature* **138**: 32.
- Sergent J., Ohta S. and MacDonald B. (1992). "Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study." *Brain* **115 Pt 1**: 15-36.

- Shallice T., Fletcher P., Frith C.D., Grasby P., Frackowiak R.S. and Dolan R.J. (1994). "Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory." Nature **368**(6472): 633-635.
- Shammi P. and Stuss D.T. (1999). "Humour appreciation: a role of the right frontal lobe." Brain **122**(Pt 4): 657-666.
- Shor R. and Orne C. (1962). Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A. California, Consulting Psychologists Press.
- Sicard A. (1901). "Extradural injection of medication by way of the sacrococcygeal canal." CR Soc Biol (Paris) **53**: 396.
- Sikes R.W. and Vogt B.A. (1992). "Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex." J Neurophysiol **68**(5): 1720-1732.
- Silbersweig D.A., Stern E., Frith C., Cahill C., Holmes A., Grootenck S., Seaward J., McKenna P., Chua S.E., Schnorr L. and et al. (1995). "A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia." Nature **378**(6553): 176-179.
- Small D.M., Zald D.H., Jones-Gotman M., Zatorre R.J., Pardo J.V., Frey S. and Petrides M. (1999). "Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data." Neuroreport **10**(1): 7-14.
- Smith J.T., Barabasz A. and Barabasz M. (1996). "Comparison of hypnosis and distraction in severely ill children undergoing painful medical procedures." J Counsel Psychol **43**: 187-195.
- Spanos N.P. (1986). "Hypnotic behavior : a social-psychological interpretation of amnesia, analgesia, and "trance logic"." Behav Brain Sci **9**: 449-467.
- Spath-Schwalbe E., Born J., Schrezenmeier H., Bornstein S.R., Stromeyer P., Drechsler S., Fehm H.L. and Porzolt F. (1994). "Interleukin-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in man." J Clin Endocrinol Metab **79**(4): 1212-1214.
- Spiegel D. (1980). "Hypnotizability and psychoactive medication." Am J Clin Hypn **22**(4): 217-222.
- Spiegel D. and Albert L.H. (1983). "Naloxone fails to reverse hypnotic alleviation of chronic pain." Psychopharmacology **81**(2): 140-143.
- Spiegel D., Cutcomb S., Ren C. and Pribram K. (1985). "Hypnotic hallucination alters evoked potentials." J Abnorm Psychol **94**(3): 249-255.
- Spiegel D., Bierre P. and Rootenberg J. (1989). "Hypnotic alteration of somatosensory perception." Am J Psychiatry **146**(6): 749-754.
- Spiegel H. (1972). "An eye-roll test for hypnotizability." Am J Clin Hypn **15**(1): 25-28.
- Stahl W.M. (1987). "Acute phase protein response to tissue injury." Crit Care Med **15**(6): 545-550.
- Stam C.J., Pijn J.P., Suffczynski P. and Lopes da Silva F.H. (1999). "Dynamics of the human alpha rhythm: evidence for non-linearity?" Clin Neurophysiol **110**(10): 1801-1813.
- Stephan K.M., Fink G.R., Passingham R.E., Silbersweig D., Ceballos-Baumann A.O., Frith C.D. and Frackowiak R.S. (1995). "Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects." J Neurophysiol **73**(1): 373-386.
- Stuss D.T., Gallup G.G., Jr. and Alexander M.P. (2001). "The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'." Brain **124**(Pt 2): 279-286.
- Svensson P., Minoshima S., Beydoun A., Morrow T.J. and Casey K.L. (1997). "Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans." J Neurophysiol **78**(1): 450-460.
- Szechtman H., Woody E., Bowers K.S. and Nahmias C. (1998). "Where the imaginal appears real: a positron emission tomography study of auditory hallucinations." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(4): 1956-1960.
- Talairach J. and Tournoux P. (1988). Co-planar stereotaxis atlas of the human brain. Stuttgart, Georges Thieme Verlag.
- Talbot J.D., Marrett S., Evans A.C., Meyer E., Bushnell M.C. and Duncan G.H. (1991). "Multiple representations of pain in human cerebral cortex." Science **251**(4999): 1355-1358.
- Talbot J.D., Villemure J.G., Bushnell M.C. and Duncan G.H. (1995). "Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report." Somatosens Mot Res **12**(2): 115-126.
- Tebecis A.K. and Provins K.A. (1975). "Hypnosis and eye movements." Biol Psychol **3**(1): 31-47.

- Tebecis A.K. and Provins K.A. (1976). "Further studies of physiological concomitants of hypnosis: skin temperature, heart rate and skin resistance." *Biol Psychol* 4(4): 249-258.
- Thompson R.F. and Campbell R. (1924). *The Assyrian Herbal* 43.
- Tolle T.R., Kaufmann T., Siessmeier T., Lautenbacher S., Berthele A., Munz F., Zieglsangberger W., Willoch F., Schwaiger M., Conrad B. and Bartenstein P. (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." *Ann Neurol* 45(1): 40-47.
- Tracey I., Becerra L., Chang I., Breiter H., Jenkins L., Borsook D. and Gonzalez R.G. (2000). "Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study." *Neurosci Lett* 288(2): 159-162.
- Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R.H. and Jones A.K. (1999). "The cortical representation of pain." *Pain* 79(2-3): 105-111.
- Tucker K.R. and Virnelli F.R. (1985). "The use of hypnosis as a tool in plastic surgery." *Plast Reconstr Surg* 76(1): 140-146.
- Turken A.U. and Swick D. (1999). "Response selection in the human anterior cingulate cortex." *Nat Neurosci* 2(10): 920-924.
- Turner R.A., Altemus M., Enos T., Cooper B. and McGuinness T. (1999). "Preliminary research on plasma oxytocin in normal cycling women: investigating emotion and interpersonal distress." *Psychiatry* 62(2): 97-113.
- Udelsman R., Norton J.A., Jelenich S.E., Goldstein D.S., Linehan W.M., Loriaux D.L. and Chrousos G.P. (1987). "Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress." *J Clin Endocrinol Metab* 64(5): 986-994.
- Ulett G.A., Akpınar S. and Itil T.M. (1972). "Hypnosis: physiological, pharmacological reality." *Am J Psychiatry* 128(7): 799-805.
- Vaccarino A.L. and Melzack R. (1989). "Analgesia produced by injection of lidocaine into the anterior cingulum bundle of the rat." *Pain* 39(2): 213-219.
- Van Hoesen G.W., Morecraft R.J. and Vogt B.A. (1993). Connections of the monkey cingulate cortex. *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*. Vogt B.A. and Gabriel M. Boston: 249-284.
- Veselis R.A., Reinsel, R.A., Feschchenko, V.A., Wronski, M. (1997). "The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations." *Anesthesiology* 87: 749-764.
- Vogt B.A., Pandya D.N. and Rosene D.L. (1987). "Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents." *J Comp Neurol* 262(2): 256-270.
- Vogt B.A. (1993). Structural organization of cingulate cortex: areas, neurons, and somatodendritic transmitter receptors. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A comprehensive Handbook*. Vogt B.A. and Gabriel M. Boston, Birkhäuser: 19-70.
- Vogt B.A., Sikes R.W. and Vogt L.J. (1993). Anterior cingulate cortex and the medical pain system. *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*. Vogt B.A. and Gabriel M. Boston, Birkhäuser: 313-344.
- Vogt B.A., Nimchinsky E.A., Vogt L.J. and Hof P.R. (1995a). "Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture." *J Comp Neurol* 359(3): 490-506.
- Vogt B.A., Watanabe H., Grootenck S. and Jones A. (1995b). "Topography of diprenorphine binding in human cingulate gyrus and adjacent cortex derived from co-registered PET and MR images." *Hum Brain Map* 3: 1-12.
- Vogt B.A., Derbyshire S. and Jones A.K. (1996). "Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging." *Eur J Neurosci* 8(7): 1461-1473.
- Vogt B.A., Pandya, D.N. (1987). "Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents." *Journal of Comparative Neurology* 262: 271-289.
- Wagner K.J., Willoch F., Kochs E.F., Siessmeier T., Tolle T.R., Schwaiger M. and Bartenstein P. (2001). "Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study." *Anesthesiology* 94(5): 732-739.

- Wang Y., Shima K., Sawamura H. and Tanji J. (2001). "Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas: a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey." Neurosci Res 39(1): 39-49.
- Watcha M.F. and White P.F. (1992). "Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention." Anesthesiology 77(1): 162-184.
- Wedel G.W. (1682). "Opiologia." Jena: 129.
- Weiller C., May A., Limmroth V., Juptner M., Kaube H., Schayck R.V., Coenen H.H. and Diener H.C. (1995). "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks." Nat Med 1(7): 658-660.
- Weissman C. (1990). "The metabolic response to stress: an overview and update." Anesthesiology 73(2): 308-327.
- Weitzenhoffer A.M. and Hilgard E.R. (1959). Stanford hypnotic susceptibility scale form A and B. California, Consulting Psychologists Press.
- Weitzenhoffer A.M. and Hilgard E.R. (1962). Stanford hypnotic susceptibility scale form C. California, Consulting Psychologists Press.
- Weitzenhoffer A.M. and Hilgard E.R. (1963). Stanford Profile Scales of Hypnotic Susceptibility. Form O and II. California, Consulting Psychologists Press.
- Weitzenhoffer A.M. (1969). "Hypnosis and eye movements. I. Preliminary report on a possible slow eye movement correlate of hypnosis." Am J Clin Hypn 11(4): 221-227.
- White P.F., Vasconez L.O., Mathes S.A., Way W.L. and Wender L.A. (1988). "Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery." Plast Reconstr Surg 81: 703.
- Williams J.D. and Gruzelier J.H. (2001). "Differentiation of hypnosis and relaxation by analysis of narrow band theta and alpha frequencies." Int J Clin Exp Hypn 49(3): 185-206.
- Williams-Russo P., Sharrock N.E., Mattis S., Szatrowski T.P. and Charlson M.E. (1995). "Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial." JAMA 274: 44-50.
- Williamson J.A., Webb R.K. and Sellen A. (1993). "Human failure : an analysis of 2000 incident reports." Anaesth Intensive Care 21(5): 678-683.
- Willis W.D. (1989). The origin and destination of pathways involved in pain transmission. Textbook of Pain. Wall P.D. and Melzack R. Edinburgh, Churchill Livingstone. 112-127.
- Wundt W. (1912). Elemente der Volkerpsychologie. Leipzig.
- Xu X., Fukuyama H., Yazawa S., Mima T., Hanakawa T., Magata Y., Kanda M., Fujiwara N., Shindo K., Nagamine T. and Shibasaki H. (1997). "Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET." Neuroreport 8(2): 555-559.
- Yaksh T.L. (1979). "Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray." Brain Res 160(1): 180-185.
- Yashpal K., Dam T.V. and Quirion R. (1991). "Effects of dorsal rhizotomy on neurokinin receptor sub-types in the rat spinal cord: a quantitative autoradiographic study." Brain Res 552(2): 240-247.
- Zelman D.C., Howland E.W., Nichols S.N. and Cleeland C.S. (1991). "The effects of induced mood on laboratory pain." Pain 46(1): 105-111.
- Ziegler T.R., Gatzert C. and Wilmore D.W. (1994). "Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill." Annu Rev Med 45: 459-480.
- Zou Z. (1996). "Halothane and isoflurane dose-dependently inhibit the cyclic GMP caused by N-methyl-D-aspartate in rat cerebellum : novel localization and quantitation by in vitro autoradiography." Neuroscience 74: 1069-1075.

Hypnosis and adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery

M.E. Faymonville, F. Fissette, P.H. Mambourg, L. Roediger, J. Joris, M. Lamy

Regional Anesthesia 20 (2) : 145-151, 1995

Hypnosis as Adjunct Therapy in Conscious Sedation for Plastic Surgery

M. E. Faymonville, M.D.,* J. Fissette, Ph.D.,† P. H. Mambourg, M.D.,‡
L. Roediger, M.D.,* J. Joris, M.D.,* and M. Lamy, M.D.*

Background and Objectives. Sedation is often requested during local and regional anesthesia. However, some surgical procedures, such as plastic surgery, require conscious sedation, which may be difficult to achieve. Hypnosis, used routinely to provide conscious sedation in the authors' Department of Plastic Surgery, results in high patient and surgeon satisfaction. The authors conducted a retrospective study to investigate the benefits of hypnosis in supplementing local anesthesia. **Methods.** The study included 337 patients undergoing minor and major plastic surgical procedures under local anesthesia and conscious intravenous sedation. Patients were divided into three groups depending on the sedation technique: intravenous sedation ($n = 137$) using only midazolam and alfentanil; hypnosis ($n = 172$), during which patients achieved a hypnotic trance level with age regression; and relaxation ($n = 28$), comprising patients in whom hypnosis was induced without attaining a trance level. In all three groups, midazolam and alfentanil were titrated to achieve patient immobility, in response to patient complaints, and to maintain hemodynamic stability. Midazolam and alfentanil requirements; intra- and postoperative pain scores; as well as pre-, intra-, and postoperative anxiety scores, reported on a 10-cm visual analog scale, were recorded and compared in the three groups. **Results.** Intraoperative anxiety reported by patients in the hypnosis group (0.7 ± 0.11) and in the relaxation group (2.08 ± 0.4) was significantly ($P < .001$) less than in the intravenous sedation group (5.6 ± 1.6). Pain scores during surgery were significantly greater in the intravenous sedation group (4.9 ± 0.6) than in the hypnosis group (1.36 ± 0.12 ; $P < .001$) and the relaxation group (1.82 ± 0.6 ; $P < .01$). Furthermore, midazolam requirements were significantly lower in the hypnosis group ($P < .001$) and in the relaxation group ($P < .01$) as compared with the intravenous sedation group: respectively, 0.04 ± 0.002 , 0.07 ± 0.005 , and 0.11 ± 0.01 mg/kg/h. Alfentanil requirements were significantly decreased in the hypnosis group, as compared with the intravenous sedation group: 10.2 ± 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ versus 15.5 ± 2.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $P < .002$. In the relaxation group, alfentanil requirements were 14.3 ± 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (ns). Postoperative nausea and vomiting were reported by 1.2% of patients in the hypnosis group, 12.8% in the relaxation group and 26.7% in the intravenous sedation group. Greater patient satisfaction with the anesthetic procedure and greater surgical comfort were also reported in the hypnosis group. **Conclusions.** Successful hypnosis as an adjunct sedation procedure to conscious intravenous sedation provided better pain and anxiety relief than conventional intravenous sedation and allowed for a significant reduction in midazolam and alfentanil requirements. Patient satisfaction was significantly improved. *Reg Anesth 1995; 20: 145-151.*

Key words: intravenous sedation, hypnosis, pain scores, intraoperative anxiety.

From the Departments of *Anesthesia and Intensive Care Medicine and †Maxillofacial and Plastic Surgery, University of Liège, and the ‡Milton H. Erickson Institute, Liège, Belgium.

Accepted for publication June 18, 1994.

Reprint requests: M. E. Faymonville, M.D., Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University of Liège—B35, Domaine Universitaire du Sart Tilman, 4000 Sart Tilman/Liège, Belgium.

In the early 19th century, James Esdaile reported successful surgery using "mesmerism" as the sole means of anesthesia.¹ The discovery of chemical anesthetic agents, which have become the standard method of obtaining surgical anesthesia, coincided with Esdaile's report. The use of hypnosis to replace or supplement chemical anesthesia in surgical patients has been reviewed by Hilgard and Hilgard²; there are numerous case reports in the modern literature on the successful use of hypnoanesthesia for major and minor surgical procedures.³⁻⁶

Hypnosis is defined as a change in state of mind closer to that of intense concentration than sleep.⁷ During hypnotic trance induction, verbal instructions may stimulate physical changes, while a change in mental state can produce alteration in physical state. Similarly, a pharmacologic alteration in body chemistry can produce a change in a mental state. Seen from this point of view, the phenomenon of hypnosis can be proposed as an important additional tool available for the treatment of surgical patients.

In order to facilitate recovery following surgery, many patients prefer regional or local infiltration anesthesia. With the frequent use of these techniques, especially for long and difficult procedures, intravenous sedation is often needed but can be difficult to manage. After recovery from hypnosis, our patients reported a feeling of well-being and a high degree of satisfaction.

Materials and Methods

This retrospective nonrandomized study was conducted after approval of our institution's Ethics Committee and included 337 ASA physical status I and II patients undergoing plastic surgery (Table 1) under local anesthesia and intravenous sedation. Patients were separated into three groups depending on the technique of sedation: conventional intravenous sedation ($n = 137$), hypnosis ($n = 172$), and relaxation ($n = 28$).

Informed consent was obtained from each patient on the day of surgery after explanation of procedures to be used. The surgeon had previously mentioned the possible use of "hypnosis as psychological support" techniques to the patient.

In 137 patients, conventional intravenous sedation was achieved by titration of midazolam and alfentanil to maintain conscious sedation with the patient hemodynamically stable and comfortable. These were primarily patients undergoing surgical procedures between 1989 and 1991 when hypnosis was not yet performed in our institution, or patients under the care of anesthesiologists not familiar with the hypnotic technique.

In the hypnosis group (200 patients), hypnosis was used as an adjunct to intravenous sedation. We arbitrarily decided that a hypnotic trance level was really achieved by the patient if he or she had a vivid recollection of a pleasant experience; 86% of these 200 patients fulfilled this criterion, and constituted the hypnosis group ($n = 172$). These patients all later reported a subjective experience of being elsewhere than in an operating room, and of being involved in a pleasant life experience. Therefore, they did not pay attention to the surgery and what happened in the operating room. Fourteen percent of these patients reported that they were relaxed but had not observed vivid life experience imagery (trance); they constitute the relaxation group ($n = 28$).

A majority of these patients were on a 1-day-surgery basis. In healthy subjects, the surgeon decided if the surgical procedure was possible under local anesthesia plus sedation. ASA II patients were referred for a preanesthetic consultation. Preoperatively, patients completed a questionnaire concerning their special medical and surgical problems. On the day of surgery, the patient came to the operating room and was briefly examined by the anesthesiologist, who also explained the procedure. An intravenous catheter was inserted at this time. In addition to the classical monitors, we applied a skin temperature probe; respiratory rate (by impedance) was automatically recorded by a Cardiopap II (Datex). Psychological tension and stress were estimated by the patient before surgery by using a visual analog scale.^{8,9} The visual analog scale consisted of a horizontal line (10 cm) on a card with the words "no tension at all" and "worst tension ever," placed at the extreme left and right ends of the line, respectively.

In the hypnosis group, the patient was asked to choose a pleasant life experience to think of during surgery. The same anesthesiologist (M.E.F.) performed hypnosis for all patients and used muscle relaxation to focus attention as a preparatory condition for hypnosis. The initiation of the relaxation technique itself is simple and usually provides the patient with a sense of control. Each patient in the hypnosis group was hypnotized using a hypnotic technique with indirect suggestions before any administration of intravenous sedative drugs. The technique primarily used indirect suggestions for developing and deepening a hypnotic state. The exact content of the specific suggestions used during the course of induction depended on the patient's behavior (nonverbal communication) and on judgment of what would most readily elicit a response from the patient. This standardized muscle relaxation and

Table 1. Types and Durations of Surgery

Number of Patients	Number of Patients		Average Surgical Time (minutes)
	n	%	
Major operations			
Breast augmentation	61	18.5	81 ± 22
Head and neck lift	56	16.6	186 ± 68
Correction of mammary ptosis	31	9.2	85 ± 24
Head and neck cancer with reconstruction	23	6.8	78 ± 31
Septorhinoplasty	18	5.3	80 ± 19
Debridement and skin grafting	18	5.3	60 ± 26
Liposuction	15	4.3	63 ± 31
Flaps in paralyzed patients	7	2.2	99 ± 73
Total	229	68.2	91.5 ± 36.7
Minor operations			
Scar corrections	26	7.6	52 ± 24
Wisdom teeth	21	6.3	49 ± 28
Protruding ears (children)	20	5.8	75 ± 20
Septoplasty; reduction of nose fracture	15	4.5	27 ± 7
Painful dressing	13	3.8	54 ± 20
Face lifts + blepharoplasty	8	2.3	88 ± 16
Blepharoplasty	5	1.5	66 ± 16
Total	108	31.8	58.7 ± 18.7

Mean ± standard deviation (SD).

age regression technique was used for all patients in the hypnosedation group. When the patient was thought to be at an adequate trance level (± 10 min), local anesthesia was performed by the surgeon; small amounts of anxiolytic (midazolam ± 0.5 mg) and analgesic (alfentanil 100 to 200 gamma) drugs were given throughout the surgical procedure by the anesthesiologist to facilitate conduct of surgery. Criteria to determine administration of anxiolytic and analgesic medication were identical in the two patient groups: patients' verbal and nonverbal complaints and physiologic parameters like tachypnea, tachycardia, and hypertension. The administration of these drugs was aimed at maintaining vital signs within the physiologic range and providing quiet surgical conditions with a sedated and calm patient. In the intravenous sedation group only midazolam and alfentanil were given during the procedure while reassuring verbal contact with procedural information and distraction was maintained. Local anesthesia was also performed by the surgeon.

At the end of the procedure, patients were allowed to return directly to their rooms if they were well oriented. In the intravenous sedation group, some patients were admitted to the postanesthetic care unit. All patients in the hypnosedation group returned directly to their rooms. For each patient, the length of the surgical procedure (in minutes), amounts of anxiolytic and analgesic drugs, and perioperative surgical conditions (0-1, poor condition; 1-2, acceptable; 2-3, rather good; 3-4, good; 4-5, excellent) were noted.

After the operation, the patients were visited by an anesthesiologist for discharge evaluation and for prescription of postoperative analgesic drugs. They completed visual analog scale anxiety and pain tests for the perioperative and postoperative period. They were asked if they were satisfied with the anesthetic procedure (yes or no). Postoperative nausea and vomiting were also recorded.

Statistical Analysis

Mean and standard deviations were computed for each quantitative variable and proportions for clinical findings. In figures, mean values are reported with standard errors (SEM). Sedation techniques were compared by one-way analysis of variance (ANOVA); multiple comparison methods were used to reveal significant differences between the groups. All results were considered to be significant at the 5% critical level.

Results

The three groups were demographically similar. Surgical procedures and duration of surgery were identical. Premedication was given significantly more frequently in the intravenous sedation group than in the two other groups (Table 2).

Preoperative anxiety scores were similar in the intravenous sedation and hypnosis groups but were lower in the relaxation group. In contrast, while intraoperative anxiety did not change significantly

Table 2. Data for Patients in Intravenous Sedation, Hypnosis, and Relaxation Groups

	Group			P
	Intravenous Sedation (n = 137)	Hypnosis (n = 172)	Relaxation (n = 28)	
Sex (F/M)	74.6/25.4%	70.8/29.2%	85.7/14.3%	NS
Age (years)	38.7 ± 15	36.3 ± 18	41 ± 15	NS
Weight (kg)	58 ± 12	58 ± 15	57 ± 8	NS
Height (cm)	165 ± 9	163 ± 15	168 ± 9	NS
Surgery (minor/major)	44.8%/55.2%	33.5%/66.5%	28.6%/71%	NS
Duration of surgery (min)	89 ± 65	86 ± 51	112 ± 67	NS
Premedication	30.6%	4.7%	7.1%	< .001

There were no significant differences between the three groups (independent *t*-test) except for premedication.

in the intravenous sedation group, it was significantly ($P < .01$) reduced in the other groups. Anxiety was almost eliminated in the hypnosis group: 0.7 ± 0.11 . After the operation, anxiety scores decreased in patients given intravenous sedation but remained higher than in the two other groups ($P < .05$) (Fig. 1). Hypnosis resulted in a 70% reduction of intraoperative pain intensity in the hypnosis group ($P < .001$) and a 60% reduction in the relaxation group ($P < .01$) as compared with the intravenous sedation group. Interestingly, patients in the hypnosis group reported significantly less postoperative pain than patients in the intravenous sedation group (Fig. 2).

Intraoperative midazolam requirements were significantly reduced in the hypnosis ($P < .001$) and relaxation ($P < .01$) groups as compared with the intravenous sedation group (Fig. 3). Similarly, intraoperative alfentanil requirements were also significantly ($P < .002$) less in the hypnosis group than in the intravenous sedation group. In the relaxation group, patients received 14.3 ± 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (NS) (Fig. 4).

Surgical conditions were significantly ($P < .001$) better in the hypnosis group (4.4 ± 0.6) than in the

intravenous sedation group (2.9 ± 1.3). Patients were more frequently satisfied by their sedation technique in the hypnosis and relaxation groups than in the intravenous sedation group, respectively, 99%, 87%, and 73%. Finally, postoperative nausea and vomiting were reported significantly less often in the hypnosis group (1.2%) than in the relaxation group (12.8%) and the intravenous sedation group (26.7%).

Discussion

These data suggest that hypnos sedation is superior to conventional intravenous sedation for prevention or relief of anxiety and pain during plastic surgery performed under local anesthesia. This results in the use of significantly lower amounts of anxiolytic and analgesic drugs.

Anxiety and pain are frequently experienced by patients undergoing surgery under local anesthesia. Intravenous benzodiazepines,¹⁰⁻¹² and more recently propofol, have been shown to be effective for providing relief of anxiety and discomfort in these patients. Because midazolam¹³⁻¹⁶ is a superior drug for sedation, its use has become very

Fig. 1. Anxiety scores reported on a 10-cm visual scale before, during, and after surgery in the three patient groups. During surgery: $P < .001$, relaxation vs. intravenous sedation; $P < .001$, hypnosis vs. intravenous sedation. Hypnosis group: $P < .001$ before vs. during surgery.

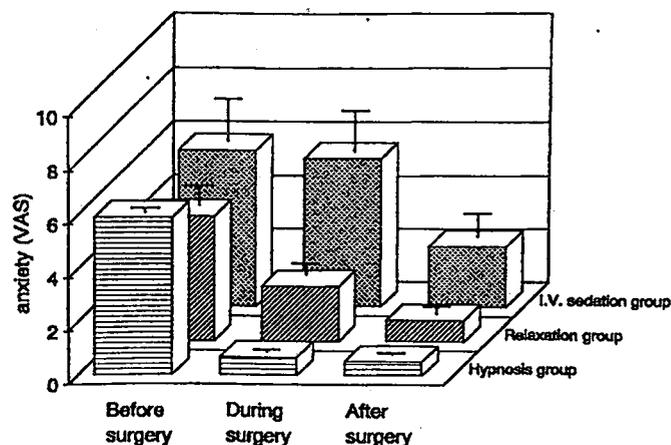
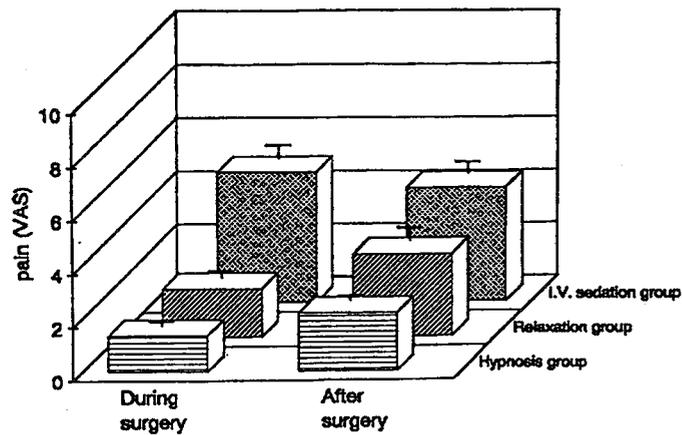


Fig. 2. Pain scores reported on a 10-cm visual scale during and after surgery (mean \pm SEM) by patients from the three groups. During surgery: $P < .001$, relaxation vs. intravenous sedation; $P < .001$, hypnosis vs. intravenous sedation.



popular for sedation in outpatients. However, conscious sedation is sometimes difficult to achieve, even with careful titration. Patients may become uncooperative or even agitated, which could require deepening of the sedation, possibly leading to respiratory depression. Local anesthesia for major surgical procedures may not provide complete pain relief, and consequently may require intravenous administration of an opioid. Therefore, these two classes of drugs, reported to be synergistic,^{17,18} are frequently combined to supplement local anesthesia. Midazolam and alfentanil were selected for intravenous sedation because both drugs have a rapid onset of action and a short elimination half-life, making them suitable for precise, careful titration.¹⁹

All our patients had a complete and reassuring preoperative explanation of the events that were to

follow, which often reduced their fears. Reassurance and explanation were maintained throughout the procedure in the intravenous sedation group to help the patients remain calm. However, this sedation technique provided only moderate relief of intraoperative anxiety and pain. These data point out that cardiovascular parameters and patient behavior under sedative drugs do not reliably reflect what the patient actually experiences. In the hypnosedation group, patients remained in the hypnotic trance, so that reassurance procedures were not necessary. The limitation of surgical noise and extraneous conversation also helps keep the patient calm.

Patients in the hypnosis group required significantly less midazolam and alfentanil. Consequently, the incidence of side effects was expected to be reduced. We observed less nausea and vomiting in

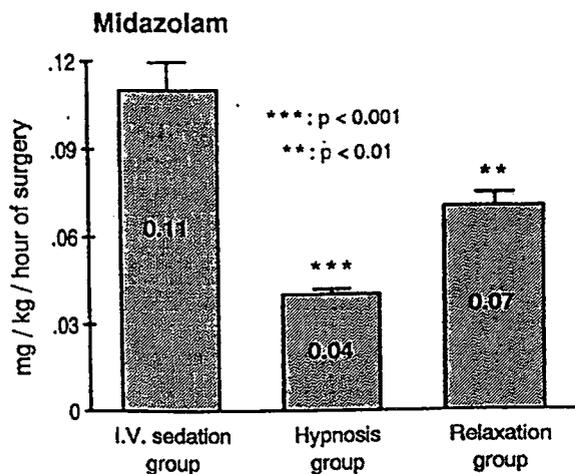


Fig. 3. Amounts of midazolam (expressed in mean \pm SEM) used in the three patient groups.

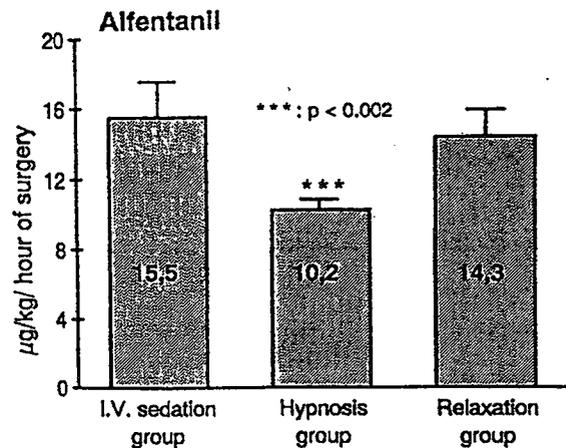


Fig. 4. Mean \pm SEM amounts of alfentanil used by the patients in the three groups.

this group during the postsurgical period. Hypnosis almost completely abolishes intraoperative anxiety and improves intraoperative and postoperative pain relief as compared with intravenous sedation. In the hypnosedation group, we did not use, as described by Schultz and Luthe,²⁰ a preparatory hypnotic session. Furthermore, we did not use the hypnotic susceptibility score. Price and Barber²¹ have shown that a standard susceptibility test score can be a misleading predictor of those patients who could obtain pain relief from hypnosis. Our hypnotic technique used indirect suggestion and distraction to reduce the sensory and affective dimension of the pain experience.²² Suggestion of pleasant experiences seems more effective in producing pain relief than suggestion of declining pain.²¹ The resulting hypnotic trance almost always involves essential dissociation.²³⁻²⁶ The patient may apply this dissociation technique to a painful experience allowing separation of the pain sensation itself from the subjective experience of feeling pain. This leads to inattention to the pain sensation. This unconscious dissociative mechanism results in decreasing pain. However, other factors, such as the social and psychological significance of pain, may contribute to tolerance and ultimately neglect of pain. The patient feels the manipulation, supposed to be painful, but without suffering. This experience may be compared with local anesthetics that can produce analgesia without anesthesia. Interestingly, hypnosis-induced analgesia persisted after completion of surgery and cessation of hypnosis. Intraoperative hypnosis may therefore induce preemptive analgesia. If confirmed, these observations suggest that psychological manipulation may lead to biochemical changes.

The same mechanisms may explain the relief of anxiety. However, the anxiety and pain scores reported by patients in the relaxation group, as well as their consumption of midazolam and alfentanil, suggest that analgesia requires a deeper hypnotic trance than anxiolysis. Consequently, midazolam requirements are decreased both in the hypnosis and relaxation groups, whereas alfentanil requirements were only reduced in the hypnosis group.

Since hypnosis allows the transition from a passive suffering state to an active and independent state, it completely changes the subjective experience and perception of the patient. The provision of patient control partially explains the higher percentage of satisfaction in the hypnosis group. We confirmed this hypothesis in a prospective randomized study where patients in the hypnosedation group reported a significantly higher control of the situation than patient in the intravenous sedation group (unpublished data).

Conclusion

Hypnosedation is a very effective technique for providing relief of intra- and postoperative anxiety and pain in plastic surgery under local anesthesia. This technique results in high patient satisfaction. In case of incomplete trance level, significant benefits are still reported. This technique, therefore, can be used in most patients. Further randomized, prospective studies are under way to confirm our data, to define indications of intraoperative hypnosis, and to understand its mechanisms of action. Together, these data confirm the effectiveness of a psychophysiologic approach in the management of not only chronic but also acute pain.

Acknowledgment

We are indebted to Prof. A. Albert, Department of Biostatistics, University of Liège, for his help and expertise.

References

1. Esdaile J. Mesmerism in India and its practical applications in surgery and medicine. London, Hippolyte Baillière, 1846.
2. Hilgard ER, Hilgard JR. Hypnosis in the relief of pain. Los Altos, CA, Kaufman, 1983.
3. Scott D. Hypnosis in plastic surgery. *Am J Clin Hypn* 1965; 18: 98-104.
4. John ME, Parrino JP. Practical hypnotic suggestion in ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 540-542.
5. Tucker KR, Virnelli FR. The use of hypnosis as a tool in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 104-146.
6. Gravitz M. Early uses of hypnosis as surgical anesthesia. *Am J Clin Hypn* 1988; 30: 201-208.
7. De Pasqualis V, Marucci FS, Penna PM. 40-Hz EEG asymmetry during recall of emotional events in waking and hypnosis: Differences between low and high hypnotizables. *Int J Psychophysiol* 1989; 7: 85-96.
8. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974; 47: 211-218.
9. Price DD, Mc Grath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45-56.
10. O'Boyle CA, Barry H, Fox E, Harris D, Mc Creary C. Benzodiazepine-induced event amnesia following a stressful surgical procedure. *Psychopharmacology* 1987; 91: 244-247.
11. Osborne GA, Rudkin GE, Curtis NJ, Vickers D, Craker AJ. Intraoperative patient-controlled sedation. *Anaesthesia* 1991; 46: 553-556.

12. Mc Clure JH, Brown DT, Wildsmith JAW. Comparison of the IV administration of midazolam and diazepam as sedation during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 55: 1089-1091.
13. Jack ML, Colburn WA, Spirt NM. A pharmacokinetic pharmacodynamic receptor binding model to predict the onset and duration of pharmacological activity of the benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7: 629-633.
14. Dundee JW, Halliday NJ, Harper K. Midazolam—a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-523.
15. Gamble JAS, Kwar P, Dundee JW, Moore J, Briggs LP. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia* 1981; 36: 868-873.
16. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-324.
17. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Midazolam—alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg* 1989; 69: 213-217.
18. Bovill JG. Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs* 1987; 33: 520-530.
19. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 1990; 71: 65-69.
20. Schultz JH, Luthe W. *Das autogene Training (konzentrierte Selbstentspannung)*. Leipzig, Thieme, 1932.
21. Price DD, Barber J. An analysis of factors that contribute to the efficacy of hypnotic analgesia. *J Abnorm Psychology* 1987; 96: 46-51.
22. Erickson MH. The interpersonal hypnotic technique for symptom correction and pain control. *Am J Clin Hypn* 1966; 8: 198-209.
23. Miller ME, Bowers KS. Hypnotic analgesia and stress inoculation in the reduction of pain. *J Abnorm Psychol* 1986; 95: 6-14.
24. Hilgard ER. The problem of divided consciousness: A neodissociation interpretation. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 296: 48-59.
25. Spanos NP. A social psychological approach to hypnotic behaviour. In: Weary G, Mirels HL, eds. *Integration of clinical and social psychology*. New York, Oxford University Press, 1982: 231-271.
26. Spanos NP, McNeil C, Gwynn MI, Stam HJ. Effects of suggestion and distraction on reported pain in subjects high and low on hypnotic susceptibility. *J Abnorm Psychol* 1984; 93: 277-284.
27. Michaux D. Toward a new paradigm of hypnosis: A model combining the social-psychological and special process paradigm. *Behav Brain Sci* 1988; 11: 712-714.
28. Spanos NP, Perlini AH, Robertson LA. Hypnosis, suggestion and placebo in the reduction of experimental pain. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 285-293.

**Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress
reducing strategies : a prospective randomized study**

*M.E. Faymonville, P.H. Mambourg, J. Joris, B. Vrijens, J. Fissette, A. Albert,
M. Lamy*

Pain 79 : 361-367, 1997



Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: a prospective randomized study

M.E. Faymonville^{a,*}, P.H. Mambourg^b, J. Joris^a, B. Vrijens^c, J. Fissette^d, A. Albert^e, M. Lamy^f

^aDepartment of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital of Liège, Domaine du Sart Tilman, B-4000, Liège, Belgium

^bErikson Institute, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

^cDepartment of Biostatistics, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

^dDepartment of Plastic Surgery, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

^eDepartment of Biostatistics, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

^fDepartment of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

Received 6 December 1995; revised version received 6 August 1997; accepted 6 August 1997

Abstract

Stress reducing strategies are useful in patients undergoing surgery. Hypnosis is also known to alleviate acute and chronic pain. We therefore compared the effectiveness of these two psychological approaches for reducing perioperative discomfort during conscious sedation for plastic surgery. Sixty patients scheduled for elective plastic surgery under local anesthesia and intravenous sedation (midazolam and alfentanil upon request) were included in the study after providing informed consent. They were randomly allocated to either stress reducing strategies (control: CONT) or hypnosis (HYP) during the entire surgical procedure. Both techniques were performed by the same anesthesiologist (MEF). Patient behavior was noted during surgery by a psychologist, the patient noted anxiety, pain, perceived control before, during and after surgery, and postoperative nausea and vomiting (PONV). Patient satisfaction and surgical conditions were also recorded. Peri- and postoperative anxiety and pain were significantly lower in the HYP group. This reduction in anxiety and pain were achieved despite a significant reduction in intraoperative requirements for midazolam and alfentanil in the HYP group (alfentanil: $8.7 \pm 0.9 \mu\text{g kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ vs. $19.4 \pm 2 \mu\text{g kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$, $P < 0.001$; midazolam: $0.04 \pm 0.003 \text{ mg kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ vs. $0.09 \pm 0.01 \text{ mg kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$, $P < 0.001$). Patients in the HYP group reported an impression of more intraoperative control than those in the CONT group ($P < 0.01$). PONV were significantly reduced in the HYP group (6.5% vs. 30.8%, $P < 0.001$). Surgical conditions were better in the HYP group. Less signs of patient discomfort and pain were observed by the psychologist in the HYP group ($P < 0.001$). Vital signs were significantly more stable in the HYP group. Patient satisfaction score was significantly higher in the HYP group ($P < 0.004$). This study suggests that hypnosis provides better perioperative pain and anxiety relief, allows for significant reductions in alfentanil and midazolam requirements, and improves patient satisfaction and surgical conditions as compared with conventional stress reducing strategies support in patients receiving conscious sedation for plastic surgery. © 1997 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier Science B.V.

Keywords: Stress reducing strategies; Hypnosis; Plastic surgery

1. Introduction

Psychological stress is often present in patients facing surgery. The most common preoperative fear relates to pain associated with the surgical procedure (Mc Cleane and Cooper, 1990). The control of acute pain through psychological interventions has been extensively investigated. These include various forms of progressive muscle relaxa-

tion (Clum et al., 1982), imagery training (Zelman et al., 1991), positive emotion induction, and information about the threatening event and sensation along with reassurance (Carlson and Masters, 1986). The effectiveness of stress reducing strategies has been largely confirmed in the literature, either in the pre- and/or postoperative clinical settings (Pickett and Clum, 1986), or during acute experimental pain models (Spanos et al., 1989; Bruehl et al., 1993).

Hypnotic-like behavior has been reported from the dawn of history. The 19th century revival of interest in hypnosis was due in part to its success in relieving the pain of major

* Corresponding author. Tel.: +32 41 667179; fax: +32 41 667636.

surgery prior to the development of chemoanesthesia (Esdaile, 1846). Most of the reports on hypnosis in the surgical literature have focused on pain control. The benefits of hypnosis for pain control can result from a number of factors, alone or in combination (Chaves, 1989; Moret et al., 1991; Spiegel, 1991):

- specific reductions in perceived pain and suffering in hypnotically responsive individuals;
- reduced suffering due to non-specific, placebo effects on relaxation and anxiety; and
- modulation of pain receptors through suggestions which involve distraction and other cognitive strategies.

Almost all surgical studies on hypnosis have been case reports. Relatively few systematically collected data are available to assess the efficacy of hypnosis in improving patient comfort during surgical procedures (Blankfield, 1991; Spanos et al., 1994; Holroyd, 1996).

Since 1992 we have used hypnosis routinely in more than 1300 patients in our institution. Our clinical success and experience with this technique led naturally to the desire to compare it objectively with other psychological approaches.

In a retrospective study, we found that hypnosis used in surgical patients as an adjunct to conscious sedation was associated with improved intraoperative patient comfort, and with reduced anxiety, pain, and intraoperative requirements for anxiolytic and analgesic drugs (Faymonville et al., 1995). Because of the limits of a retrospective study, we carried out a prospective randomized study to compare the effects of conventional stress reducing strategies (emotional support) and hypnosis as adjunct therapy to conscious sedation for routine plastic surgery using local anesthesia.

2. Patients and methods

This study was conducted after approval of our institution's ethics committee and consent of the involved patients. All patients accepted psychological support during conscious sedation for plastic surgery. Sixty ASA physical status I-II patients scheduled for elective plastic surgery (septorhinoplasty, face lift, breast augmentation, breast ptosis) under local anesthesia and conscious sedation on a 1-day clinic basis were enrolled in the study. Patients with psychiatric diseases or taking psychoactive medications were excluded from the study. Patients received no premedication. After transfer to the operating theater, patients were examined and the procedure was explained by the anesthesiologist. An intravenous line was inserted and vital signs (heart rate, S_pO_2 , non-invasive blood pressure, skin temperature and respiratory rate by impedance) were automatically recorded (Datex® Cardiocap II, Helsinki, Finland).

Before randomization and surgery, all patients used separate 10-cm visual analog scales (VAS) to assess their level of anxiety and predicted level of control during surgery (anxiety VAS: 0 cm = no anxiety, 10 cm = worst anxiety imaginable) (control VAS: 0 cm = no control of events during surgery, 10 cm = full control of perioperative events). Patients then were randomly allocated to receive one of two psychological approaches during conscious sedation: emotional support ($n = 25$) or hypnosis ($n = 35$). The size imbalance between the two groups was introduced to account for possible failures to achieve a hypnotic trance, which in our experience ranges between 10 and 15%. The same anesthesiologist (MEF) provided both emotional support or hypnosis. Both psychological support techniques were explained prior to operation. The hypnotic state was described to the patient, as a "state of mental focalization on a pleasant life experience" which provides psychological distraction during the operative procedure. The word 'hypnosis' was intentionally not used, in order to avoid creating a positive or negative bias based on preconceived notions. Emotional support was presented as continuous verbal support with procedural information, reassurance and conversational distraction (positive emotion induction). In the two groups, the psychological approach was supplemented by intravenous administration of midazolam and alfentanil, titrated to maintain conscious sedation, provide patient comfort, and quiet surgical conditions. Criteria for administration of anxiolytic and analgesic drugs were identical in the two patient groups and included verbal and non-verbal patient complaints, and changes in vital signs, such as tachypnea, tachycardia and/or hypertension. Both groups had local anesthesia provided by the surgeons, approximately 10 min after initiation of psychological support. Surgery was performed by the same surgical team for all patients in the two groups.

In the emotional support group (CONT group) patients received continuous stress reducing strategies. More particularly, we used instruction in behaviors such as deep breathing and relaxation procedures to buffer responses to pain and stressful stimuli, positive emotion induction to focus the patient on recreating a pleasant memory and to induce a positive emotional state in order to offset the effects of negative life events. Cognitive coping strategies (imaginative transformation of sensation or imaginative inattention) resulting from deliberate patient attempts to alter thoughts or feelings in any way that might reduce pain were also used.

In the hypnosis group (HYP group) each patient was invited to choose a very pleasant life experience, to be relived during surgery. A hypnotic state was then induced using eye fixation, muscle relaxation, and permissive and indirect suggestions. The exact words and details of the induction technique and specific suggestions and details during the course of induction varied depending upon the anesthesiologist's observation of patient behavior, and on her judgment of the patient's needs. When the patient was

thought to be at an adequate trance level (± 10 min) with slow eye movements, local anesthesia was then performed by the surgeon.

No direct suggestions for analgesia were given to either of the two groups. At the end of the procedure, all patients received 2 g propacetamol, a precursor of paracetamol (2 g propacetamol = 1 g paracetamol; paracetamol \therefore EO acetaminophen in United States) intravenously over 20 min, and were allowed to return directly to their rooms. Postoperatively, 1 g paracetamol plus 60 mg codeine phosphate was given orally at the patient's request every 6 h.

For each patient, the following intraoperative parameters were recorded: the length of the surgical procedure (min), occurrence of verbal and non-verbal discomfort and pain complaints detected by a psychologist observer, requirements for midazolam and alfentanil, and operative surgical conditions (including immobility, vocalization, bleeding, etc.) rated by the surgeon on a VAS scale (0 = poor conditions, 10 = excellent). Postoperatively, patients were discharged home by an anesthesiologist blinded as to patient allocation group after assessment by the patient of intra- and postoperative anxiety and pain. Patients were also asked to rate their satisfaction (VAS) with the anesthetic procedure, as well as the actual level of control perceived during surgery on a 10-cm visual analog scale. The occurrence of postoperative nausea and vomiting was also noted.

3. Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm SD. SEs are used in figures. Student's *t* or Mann-Whitney tests were used for continuous data, and the chi-square test was applied for categorical variables. When the number of observations was small, Fisher's exact test for 2×2 tables was used.

The mean time courses of VAS parameters in the two groups were compared using Zerbe's method. This method is an approximate *F*-test used to compare group response curves not only pointwise, but also over any given time interval. Results were considered to be significant at the 5% critical level ($P < 0.05$).

4. Results

In this prospective randomized study including 60 patients, data from four patients in the HYP group were not analyzed because they failed to attain vivid revivification of pleasant life experiences, and therefore did not reach a hypnotic trance level with dissociation from the surgical procedure. Thus, there were 25 patients in the CONT group and 31 in the HYP group.

Demographic data were comparable in the two groups (Table 1). However, in the HYP group significantly more major surgical procedures were performed than in the

Table 1

Patient data (mean \pm SD)

	Control (n = 25)	Hypnosis (n = 31)	P
Age (years)	34 \pm 10	36 \pm 14	NS
Weight (kg)	59 \pm 13	58 \pm 9	NS
Height (cm)	165 \pm 6	164 \pm 7	NS
Sex (F/M) (%)	84/16	89/11	NS
Surgery (minor/major) (%)	37/63	16/84	$P < 0.04$
Duration of surgery (min)	66 \pm 33	86 \pm 35	$P < 0.03$

CONT group: 84% vs. 63%. Multivariate analysis showed this to be the only determinant of the longer operative times in the HYP group. The distinction between minor and major plastic surgery procedures is detailed in our retrospective study (Faymonville et al., 1995).

In the HYP group, the intraoperative requirements for midazolam and alfentanil were significantly reduced as compared to the CONT group (0.04 ± 0.003 vs. 0.09 ± 0.01 mg kg⁻¹/h⁻¹, $P < 0.001$; 8.7 ± 0.9 vs. 19.4 ± 2 μ g kg⁻¹/h⁻¹, $P < 0.001$, respectively). Preoperative anxiety was significantly greater in the HYP group. Intraoperative anxiety decreased significantly in both groups. Although intraoperative anxiety was lower in the HYP group, this difference was not statistically significant, however the mean time course of VAS anxiety in the two groups analyzed using Zerbe's method showed significant more reduction of anxiety in the hypnosis group than the control group. Postoperative anxiety was significantly lower in the HYP group (Fig. 1). Intra- and postoperative pain scores were also significantly lower in the HYP group ($P < 0.02$; Fig. 2).

Similar levels of intraoperative control were predicted by the patients before surgery. However, the actual level of perceived intraoperative control, reported after surgery, was significantly higher in the HYP group ($P < 0.01$; Fig. 3). The psychologist's observations suggested that patients in the HYP group interfered with surgery (by verbal complaints or movements) significantly less often than those in the CONT group (Fig. 4).

While vital signs were identical in the two groups before surgery, they remained significantly more stable intraoperatively in the HYP group (Table 2). Patients in the HYP group reported significantly more surgical comfort and satisfaction than those in the CONT group, despite undergoing more major operations (9.6 ± 0.1 vs. 8.4 ± 0.3 ; $P < 0.004$). They also had postoperative nausea and vomiting less frequently (6.5% vs. 30.8%; $P < 0.001$). Finally, the surgeon's satisfaction evaluated by a visual analog scale was slightly but significantly greater in the HYP group (9.3 ± 0.1 vs. 8.2 ± 0.2 ; $P < 0.001$).

These results are identical even if analyzed according to intention-to-treat paradigms, with inclusion of the data from the four patients failing to attain sufficient dissociation from surgical events.

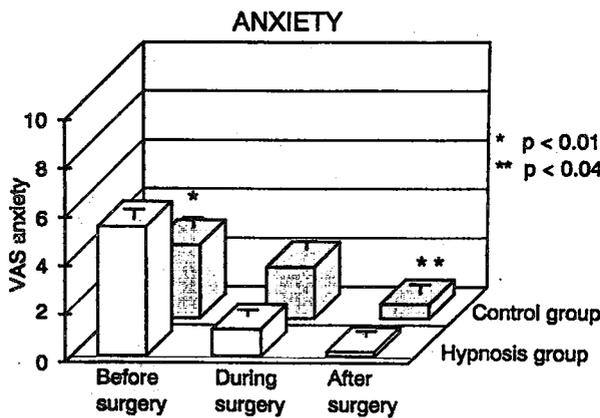


Fig. 1. Preoperative, intraoperative, and postoperative anxiety scores rated by the patient on a 10-cm visual analog scale (VAS). Data are mean \pm SEM. * $P < 0.01$ compared with control group; ** $P < 0.04$ compared with control group.

5. Discussion

The first methodological problem in constructing this prospective study was that the same anesthesiologist provided hypnosis and emotional support (i.e., control) interventions for all procedures. If we compare the VAS pain and anxiety scores of the control group from our retrospective study (where non-hypnotic emotional support was provided by several anesthesiologists) with those of the control group in the current study we find that the patients in the prospective study (all of whom were cared for by MEF) had significantly better scores for both measures. These scores were obtained, once again, despite lower doses of anxiolytic drugs. This suggests proficiency in provision of all forms of psychological support. Our interest in hypnosis as an adjunct technique during surgery arose precisely from our long experience with non-hypnotic conscious sedation. Our goal was to minimize variables capable of spuriously influencing the outcome, and we felt that our ability to perform conscious sedation, coupled with an honest scientific interest in comparing these techniques with hypnosis, made pro-

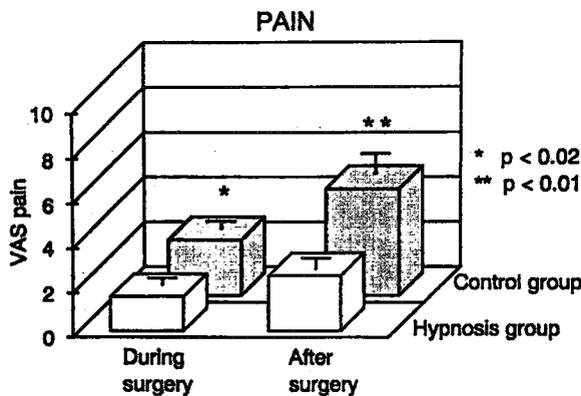


Fig. 2. Intraoperative and postoperative pain scores rated by the patient on a 10-cm visual analog scale (VAS). Data are mean \pm SEM. * $P < 0.02$ compared with control group; ** $P < 0.01$ compared with control group.

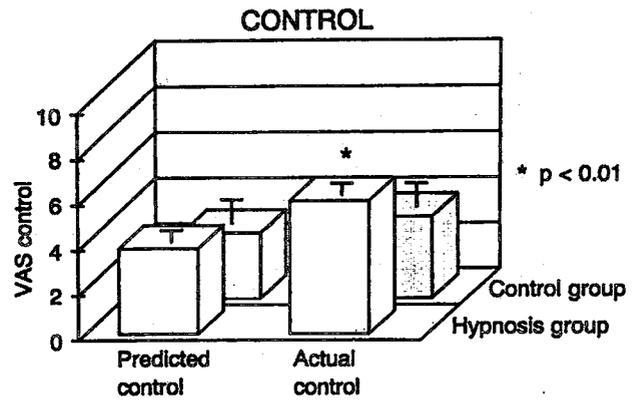


Fig. 3. Predicted and actual control, i.e. the extent to which the patient felt himself to be controlling events around him during surgery, rated by the patient on a 10-cm visual analog scale (VAS). Data are mean \pm SEM. * $P < 0.01$ compared with control group.

vision of these services by one operator (surgeon as well as anesthesiologist) most satisfactory.

This study confirms the results of our retrospective study: hypnosis provides better patient comfort, reduces intra- and postoperative patient pain and postoperative anxiety, results in less postoperative nausea and vomiting, and improves surgical conditions as compared to conventional stress reducing strategies when the two psychological approaches are used as adjunct therapies with conscious sedation for routine plastic surgery. All these benefits were achieved despite a significant reduction in intraoperative requirements for alfentanil and midazolam.

Several theories and definitions have been proposed for hypnosis. These include an altered state of consciousness, belief in imagining, role enactment, fantasy absorption, and focused attention. Hypnosis may simplistically be considered to be a state or condition occurring when appropriate suggestion elicits distortions of perception, memory, and/or

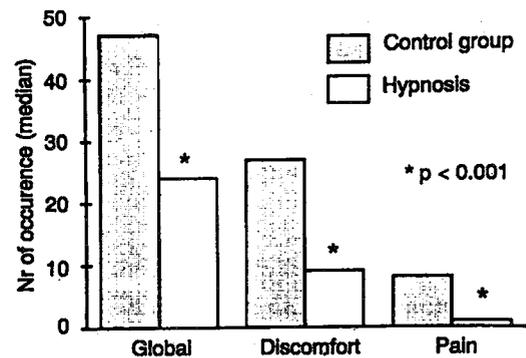


Fig. 4. Occurrence (number of episodes) of verbal and non-verbal patient behaviors during surgery. All these behaviors (global) were detected by a psychologist. Criteria analyzed included questions raised by the patient during surgery, verbal expression by the patient and non-verbal communication. The criteria were prospectively defined and are available on request. The number of these behaviors interpreted as indicating discomfort or pain was also noted. Data are medians. * $P < 0.01$ compared with control group.

Table 2

Changes in vital signs during surgery observed in the sedation and hypnosis groups

	Control (%)	Hypnosis (%)	P
Maximum increase			
Cutaneous T°	+13.7	+20.5	NS
Heart rate	+33.8	+14	0.002
Respiratory rate	+32.5	-6.9	0.0001
Systolic arterial pressure	+13.7	+4.4	0.01
Diastolic arterial pressure	+9	-0.2%	0.02
Maximum decrease			
SpO ₂	-1.96	-0.99	0.0001

Values are maximum increase or maximum decrease of preoperative values expressed in %.

mood (Chaves, 1989). Nevertheless, hypnosis is 'real', in the sense that the individual believes in his/her experience, and is not merely acting as if he/she did. Hypnosis is one of the oldest psychological treatments for pain (Esdale, 1846). However, controversy over the nature of hypnosis and its utility as a construct has existed since its introduction. Despite its long history as a clinical tool for relieving pain, relatively little information documenting the efficacy of this technique in a routine clinical setting has been systematically collected.

A large number of laboratory studies on hypnotic analgesia have suggested that hypnotic procedures combined with analgesia suggestions reliably and consistently reduce reported pain, and increase pain tolerance, as compared to no treatment conditions (Chaves, 1989; Spanos et al., 1989). Beecher in 1956 found that cortical influences profoundly alter analgesic requirements (Beecher, 1956).

Short non-hypnotic instructions designed to increase the subject's expectations and motivations seem to be as effective as hypnotic-induction procedures for enhancing responsiveness to a wide range of suggestions, including suggestions for analgesia (Miller and Bowers, 1986; Spanos et al., 1986). Our study, however, demonstrates that hypnosis is superior to conventional stress reducing strategies for improving patient comfort during conscious sedation for plastic surgery. Indeed, not only intraoperative anxiety but also intraoperative pain perception were reduced in the hypnosis group as compared to the emotional support group. Less verbal and non-verbal complaints of discomfort and pain were detected by the observing psychologist in the HYP group. Furthermore, vital signs remained more stable during the procedure in the HYP group. Finally, hypnosis improved surgical conditions as compared to other stress reducing strategies. Interestingly, decreased intraoperative anxiety and pain were achieved despite a significant reduction in the requirements for midazolam and alfentanil.

Although we wished to have the anesthesiologist who controlled alfentanil and midazolam administration blinded as to patient's treatment group, it quickly became clear that this was almost impossible. Indeed, differences in patient management by the 'hypnotist' were frankly obvious (pitch

of the voice, semantic content). Furthermore, both hypnotic trance as well as emotional support require a close (intimate) relationship between the patient and the therapist. Consequently, the anesthesiologist providing psychological support is better able to judge the need for supplemental analgesics and/or anxiolytics. Despite this potential source of bias, the HYP group not only experienced less intraoperative pain and anxiety, but was given less intraoperative midazolam and alfentanil than the CONT group. Finally, we do not think that the differences in patient comfort were due to 'undertreatment' of the CONT group. Indeed, the same criteria determined the administration of medications. Moreover, intraoperative VAS scores for pain and anxiety as well as patient satisfaction were good in the CONT group.

In our study, patients were unaware of the psychological treatment to be used, and were not told that one of the psychological approaches was in fact 'hypnosis'. Furthermore, none of these patients had previous experience with hypnosis. Therefore, we can exclude role acting, pre-conceived notions, or social construction as mechanisms of the hypnotic analgesia observed in our study.

The effectiveness of hypnosis for controlling pain depends on the type of pain, the context in which the hypnosis is to be used, as well as the goals and skills of the therapist. In our study, we only used hypnotic suggestion to provide comfort and well-being, since specific hypnotic suggestions for analgesia did not result in greater reduction in pain sensation than non-specific hypnotic suggestions (Hargadon et al., 1995). Recently, Kiernan et al. (1995) reported several mechanisms to explain hypnotic analgesia. Hypnosis may block transmission of nociceptive messages to associative areas of the brain, possibly at spinal and supraspinal levels. Consequently, analgesia will not only result from preventing awareness of pain but also from a selective reduction in its affective dimension, through reinterpretation of the meanings associated with the painful sensation. The fact that changes in vital signs and behavior were also affected by hypnosis in our study further suggests that hypnosis might block nociceptive pathways.

Patient expectations, motivations, and responsiveness are important in determining the specific means used to induce the hypnotic state. The ability to experience suggested distortions and to respond to suggestions for altering subjective experience differs from compliance, conformity, gullibility or persuadability, and varies considerably among individuals. In our study, we did not assess hypnotizability and outcome, but assumed, as does Barber (1980) that all patients were responsive to hypnosis if properly approached. Furthermore, the therapist-patient relationship, but not hypnotizability, as shown to predict treatment outcome (Barber, 1980). Indeed, although patient responsiveness to suggestions may be crucial, patient desires and cooperation are prerequisites for hypnosis, and largely depend on the therapist-patient relationship. Therefore, the establishment of mutual confidence, and the clarification of

the limitations and goals of the psychological support techniques are essential in order to maximize patient responsiveness to suggestion. Our attention to establishing such a relationship, associated with high patient motivation for pain relief during surgery may explain why the vast majority of our patients had successful outcomes.

In the literature, several studies have shown that the type of ongoing cognitive activity carried out during noxious stimulation strongly influences perceptions and ratings of pain (Turk et al., 1983; Chaves and Brown, 1987). Therefore, we encouraged patients in the emotional support group to use coping strategies such as self-distraction, positive imagery, and reinterpretation or transformation of noxious input. These strategies were systematically employed in the CONT group of this prospective study, but not in our retrospective study (Faymonville et al., 1995). This might explain the significant reduction in pain intensity reported by patients in the CONT group of the current study as compared to the CONT group of the retrospective study. It is important to note, however, that patients in the HYP groups always had better pain relief than those in the CONT groups.

No patient received specific suggestions for analgesia during or after surgery. Nevertheless, postoperative pain and anxiety were significantly lower in the hypnosis group, despite a standardized prescription of postoperative analgesics in the two groups. Moreover, intraoperative administration of alfentanil was significantly reduced in the hypnosis group as compared to the emotional support group. Therefore, hypnosis might result in pre-emptive analgesia. Our observations suggest that hypnosis may lead to a specific learning process useful in coping with postoperative pain, and/or to biochemical changes resulting in reduction of nociceptive transmission. This last hypothesis would further support the theory of Kiernan et al. (1995).

People differ greatly in how they construe and respond to noxious situations. One of these differences, which affects pain ratings and the level of emotional response to painful stimulation, is catastrophizing (Keefe et al., 1989). Catastrophizing refers to the tendency of subjects to focus on, and to exaggerate, the negative aspects of the noxious situation, and the tendency to feel overwhelmed and unable to cope with or control the situation. In our study, patients in the hypnosis group experienced significantly higher impressions of control during surgery than patients in the emotional support group. Hypnosis allows the transition from a passive suffering state to an active and independent state. It completely changes the subjective experience and perception of the patient. Patients in the hypnosis group required significantly less midazolam and alfentanil, and therefore were always alert and felt more in control intraoperatively.

The incidence of side-effects such as postoperative nausea and vomiting was also reduced in the hypnosis group. Several mechanisms may be invoked to explain this reduc-

tion in postoperative nausea and vomiting: the direct effect of hypnosis, the reduction of alfentanil requirements, and finally the reduction of postoperative anxiety and pain.

In conclusion, this prospective randomized study confirms the effectiveness of psychophysiological approaches in the management of acute pain and points out the therapeutic efficacy of 'hypnosis', compared with other stress reducing strategies, as adjunct to conscious sedation for routine plastic surgery. Hypnosis provides more comfort to both the patient and the surgeon, better perioperative pain and anxiety relief, and allows patients feel more in control. These benefits were obtained despite a significant reduction in alfentanil and midazolam requirements.

References

- Barber, J., Hypnosis and the un hypnotizable, *Am. J. Clin. Hypn.*, 23 (1980) 4–9.
- Beecher, H.K., Relationship of significance of wound to pain experience, *J. Am. Med. Assoc.*, 161 (1956) 1609–1613.
- Blankfield, R.P., Suggestion, relaxation, and hypnosis as adjuncts in the care of surgery patients: a review of the literature, *Am. J. Clin. Hypn.*, 33 (1991) 172–186.
- Bruehl, S., Carlson, C.R. and Mc Cublin, J.A., Two brief interventions for acute pain, *Pain*, 54 (1993) 29–36.
- Carlson, C.R. and Masters, J.C., Inoculation by emotion: effects of positive emotional states on children's reaction to social comparison, *Dev. Psychol.*, 22 (1986) 760–765.
- Chaves, J.F. and Brown, J., Spontaneous coping strategies for pain, *J. Behav. Med.*, 10 (1987) 263–276.
- Chaves, J.F., The hypnotic control of clinical pain. In: N.P. Spanos and J.F. Chaves (Eds.), *Hypnosis: the Cognitive-Behavioral Perspective*, Prometheus, Buffalo, NY, 1989, pp. 242–272.
- Clum, G.A., Luscomb, R.L. and Scoot, L., Relaxation training and cognitive redirection strategies in the treatment of acute pain, *Pain*, 12 (1982) 175–183.
- Esdaile, J., Mesmerism in India and its Practical Applications in Surgery and Medicine. In: Longmans, Brown, Green and Longmans (Eds.) London, 1846.
- Faymonville, M.E., Fissette, J., Mambourg, P.H. et al., Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery, *Reg. Anesth.*, 20 (1995) 145–151.
- Hargadon, R., Bowers, K.S. and Woody, E.Z., Does counterpain imagery mediate hypnotic analgesia?, *J. Abnorm. Psychol.*, 104 (1995) 508–516.
- Holroyd, J., Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful, *Int. J. Clin. Exp. Hypn.*, XLIV (1996) 1–51.
- Keefe, F.J., Brown, G.K., Wallston, K.A. et al., Coping with rheumatoid arthritis: catastrophizing as a maladaptive strategy, *Pain*, 37 (1989) 51–56.
- Kiernan, B.D., Dane, J.R., Phillips, L.H. et al., Hypnotic analgesia reduces R III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia, *Pain*, 60 (1995) 39–47.
- Mc Cleane, G.J. and Cooper, R., The nature of preoperative anxiety, *Anaesthesia*, 45 (1990) 153–155.
- Miller, M.E. and Bowers, K.W., Hypnotic analgesia and stress inoculation in the reduction of pain, *J. Abnorm. Psychol.*, 95 (1986) 6–14.
- Moret, V., Forster, A., Laverriere, M.C. et al., Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference?, *Pain*, 45 (1991) 135–140.
- Pickett, C. and Clum, G.A., Comparative treatment strategies and their

- interaction with locus of control in the reduction of postsurgical pain and anxiety, *J. Consult. Clin. Psychol.*, 50 (1986) 439–441.
- Spanos, N.P., Ollerhead, V.G. and Gwynn, M.I., The effects of three instructional treatments on pain magnitude and pain tolerance, *Imagin. Cognit. Pers.*, 5 (1986) 321–337.
- Spanos, N.P., Perlini, A.H. and Robertson, L.A., Hypnosis, suggestion and placebo in the reduction of experimental pain, *J. Abnorm. Psychol.*, 89 (1989) 285–293.
- Spanos, N.P., Carmanico, S.J. and Ellis, J.A., Hypnotic analgesia. In: R. Melzack and P. Wall (Eds.), *Textbook of Pain*, 3rd edn., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994, pp. 1349–1366.
- Spiegel, D., Neurophysiological correlates of hypnosis and dissociation (review), *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.*, 3 (1991) 440–445.
- Turk, D.C., Muchenbaum, D. and Genest, M., *Pain and Behavioral Medicine: A Cognitive-Behavioral Perspective*, Guilford, New York, 1983.
- Zelman, C. et al., The effects of induced mood on laboratory pain, *Pain*, 46 (1991) 105–111

Chirurgie endocrinienne sous hypnose

M. Meurisse, M.E. Faymonville, F. Marchal, O. Louis, E. Hamoir

Lyon Chirurgie 91 (6) : 531-535, 1995

CHIRURGIE ENDOCRINIENNE SOUS HYPNOSE

CHIRURGIE ENDOCRINIENNE SOUS HYPNOSE : MYTHE OU RÉALITÉ ?

par M. MEURISSE¹, M. FAYMONVILLE², F. MARCHAL¹, O. LOUIS¹ et E. HAMOIR¹ (Liège)

RÉSUMÉ

Entre avril 1994 et avril 1995, 40 lobectomies thyroïdiennes et 6 explorations cervicales pour hyperparathyroïdie primaire ont été réalisées sous hypnose. L'application de l'hypnose à la chirurgie endocrinienne cervicale voulait répondre à plusieurs objectifs : 1) réduire la mortalité et la morbidité liées à l'anesthésie générale (AG), en particulier chez les personnes âgées et fragiles, 2) assurer une réinsertion professionnelle précoce chez les patients plus jeunes en réduisant la réponse multifactorielle au stress d'une intervention et partant, en diminuant l'asthénie post-opératoire, 3) annihiler les effets d'une crainte morbide de l'AG, 4) réduire les coûts d'hospitalisation. Les résultats furent des plus satisfaisants : nous n'avons déploré aucune mortalité ni morbidité ; aucune conversion en AG ne fut nécessaire. L'indice de satisfaction des patients s'est révélé maximal. Le séjour à l'hôpital, la prescription post-opératoire d'antalgiques et la période d'incapacité professionnelle furent significativement réduits. Nous concluons que chez des patients sélectionnés, l'hypnose, en attendant la définition d'indications plus vastes encore, nous apparaît à ce jour, comme la technique de choix pour la pratique d'hémithyroïdectomies et d'explorations cervicales pour hyperparathyroïdie.

MOTS CLÉS : Thyroïdectomie, Parathyroïdectomie, Chirurgie endocrinienne, Hypnose.

Lyon Chir 91 : 531-5, 1995.

Endocrine surgery under hypnosis, is it a reality ? (in French)

Between April 1994 and April 1995, 46 cervicotomies were performed under hypnosis according to the Erickson method (40 thyroid lobectomies and 6 cervical explorations for hyperparathyroidism). This programme was initiated in order 1) to reduce mortality and morbidity associated with general anaesthesia, particularly in elderly and medically fragile patients, 2) to reduce complaints of postoperative stress response and fatigue and therefore, to allow a faster socio-professional reinsertion for younger patients, 3) to offer an alternative therapeutic option for patients who have a morbid fear of undergoing general anaesthesia, 4) to reduce costs. The results were very satisfactory. No conversion to general anaesthesia was needed. Mortality rate was zero and surgical management was uncomplicated. All the patients reported a very pleasant experience and enjoyed having their surgery performed under hypnosis. Hospital stay, analgic prescriptions and postoperative convalescence were significantly lower. The AA conclude that for well-chosen patients, and until further definition of wider indications for hypnosis, this technique is considered by the AA as the one of choice for thyroid lobectomy and cervical exploration for hyperparathyroidism.

KEY WORDS : Endocrine surgery, Thyroidectomy, Parathyroidectomy, Hypnosis.

Introduction

A l'heure où la chirurgie laparoscopique a permis de réduire significativement le caractère invasif de bon nombre d'interventions abdominales tout en limitant la durée et partant, le coût du séjour hospitalier, la chirurgie endocrinienne cervicale n'a pas encore trouvé, à ce jour, d'application raisonnable à de telles nouveautés technologiques. Par contre, elle a rencontré, au travers de l'hypnosédation, une

approche nouvelle et élégante pour réduire à la fois la charge affective et la réponse au stress des interventions.

1. Service de Chirurgie Abdominale et Endocrinienne (Tirés à part : M. Meurisse).

2. Service d'Anesthésiologie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, B. 35, 4000 Liège 1, Belgique.

Lyon Chir., 91/6, 1995.

Largement utilisées avant 1920 et remises à l'honneur dans les années 1970 par quelques équipes, les thyroïdectomies sous anesthésie locale parfois un peu héroïques, ont permis une réduction de la morbidité et mortalité essentiellement liées à l'anesthésie générale (2, 5). Cependant, avec l'affinement des techniques chirurgicales, l'amélioration considérable des conditions d'anesthésie générale et le meilleur contrôle endocrinien pré-opératoire de l'état d'hyperthyroïdie, l'anesthésie générale est redevenue aux yeux de la plupart des chirurgiens, la technique de choix pour la pratique de thyroïdectomie.

En matière d'hyperparathyroïdie primaire, le recours à l'anesthésie locale a été également défendu par quelques équipes (1, 7). On lui objecte cependant le caractère trop ciblé du geste opératoire réalisé en fonction du résultat de l'imagerie, laquelle peut souvent pêcher par défaut, laissant un patient non guéri. En outre, le coût des techniques d'imagerie requises et/ou des contrôles biologiques per-opératoires assurant de la radicalité de l'exérèse, réduit les avantages économiques escomptés par la réalisation d'une intervention sous anesthésie locale chez un patient ambulancier. L'introduction récente de l'hypnosédation appliquée en chirurgie endocrinienne jette encore un jour nouveau sur le débat.

Sur une série préliminaire volontairement sélectionnée et limitée à des cas de lobo-isthmectomies thyroïdiennes et des cervicotomies cervicales pour hyperparathyroïdie primaire, nous rapportons les premières conclusions tirées de nos observations en termes de faisabilité, sécurité et appréciation subjective de la part des patients et du personnel soignant.

Matériel et méthodes

Population étudiée.

Entre le 21 avril 1994 et le 21 avril 1995, 45 patients ont bénéficié, avec leur consentement éclairé, d'une cervicotomie sous hypnosédation. Dans 39 cas, l'indication reposait sur l'existence d'une affection thyroïdienne intéressant 31 femmes et 8 hommes, d'un âge moyen de 43,8 ans (extrêmes : 21-70 ans). Dans cette première phase de notre expérience d'hypnosédation appliquée à la chirurgie endocrinienne, l'ampleur de l'exérèse a toujours été limitée à une lobo-isthmectomie réglée dont les indications sont répertoriées dans le Tableau I. Chez une patiente, l'examen anatomo-pathologique définitif sur pièce de lobectomie a décrit l'existence d'un carcinome folliculaire infirmant ainsi le résultat faussement négatif de l'analyse extemporanée. Cette patiente a subi quelques jours plus tard une radicalisation de thyroïdectomie avec curage ganglionnaire du compartiment central, intervention toujours réalisée, à sa demande, sous hypnose, portant ainsi à 40 le nombre d'interventions thyroïdiennes suivant cette technique.

Six autres patients ont bénéficié d'une cervicotomie exploratrice pour hyperparathyroïdie primaire. Ils se répartissaient en 3 femmes et 3 hommes d'un âge moyen de 62,6 ans (extrêmes : 36-80 ans).

Lyon Chir., 91/6, 1995.

TABLEAU I – Indications de lobo-isthmectomie thyroïdienne sous hypnose (n = 40)

Nodule froid isolé	21
Goitre multinodulaire unilatéral avec nodule froid dominant	11
Nodule chaud autonomisé non toxique	7
Radicalisation pour cancer folliculaire *	1
Total	40

* Chez une patiente ayant subi quelques jours plus tôt une lobectomie sous hypnosédation.

Préparation à l'hypnose.

Tout patient examiné en consultation de chirurgie des glandes endocrines et candidat à une lobo-isthmectomie thyroïdienne ou à une cervicotomie pour hyperparathyroïdie primaire s'est vu proposer, après informations appropriées, la réalisation d'une intervention sous hypnosédation. Certaines affections constituaient d'emblée une contre-indication à la technique comme les réactions allergiques aux anesthésiques locaux, la surdité... Le consentement étant le premier maillon du processus hypnotique, les patients qui manifestaient une trop grande psycholabilité, ne souhaitant par exemple "rien voir ni rien entendre..." ont également été écartés. Tous les autres, émettant le souhait de vivre l'expérience ont été questionnés et examinés en consultation par le médecin anesthésiste (MLF) responsable du programme d'hypnosédation qui les a instruits du déroulement du processus hypnotique. Ils ont ensuite été admis, à jeun, le plus souvent le matin même de l'intervention si celle-ci avait lieu en fin de matinée ou en début d'après-midi. Afin de s'assurer de leur parfaite collaboration, ils n'ont reçu aucune prémédication à l'appel au bloc opératoire. Avant la phase d'induction, une perfusion intraveineuse a été placée en vue d'une sédation minimale d'appoint associant midazolam (Dormicum®, Roche S.A.) et chlorydrate d'alfentamil (Rapifen®, Janssens Pharmaceutica).

L'hypnose proprement dite.

Elle s'inspire de l'hypnose Ericksonienne (3, 4, 6) au cours de laquelle l'anesthésiste invite d'abord le patient à se détacher de son environnement, à réduire, par la fixation, son champ de conscience et à se concentrer sur son monde intérieur en fixant son esprit sur une seule perception à connotation positive. Un relatif isolement sensoriel est nécessaire à l'accomplissement de cette étape (diminution du volume sonore des alarmes et sonneries téléphoniques, conversation chuchotée entre médecins et infirmières, ...). Accaparé par lui-même, le patient entre doucement dans un "état modifié" de la conscience qui lui permet d'accéder à sa mémoire et à ses apprentissages inconscients. La collaboration, la motivation et la suggestion gouvernent le processus hypnotique. Cette dernière consiste en un message dont le contenu apporte moins que la forme qui lui est donnée. Le médecin anesthésiste utilise volontairement, sur un

mode répétitif et monotone, un langage métaphorique dont le sens se prête à des interprétations multiples, dénouant la créativité de l'inconscient. Au cours de cette phase, s'installent des phénomènes d'ordre moteur (relâchement musculaire et immobilité) et sensoriel (élévation du seuil de la douleur) autorisant la réalisation du geste opératoire. Le patient, envahi par une sensation de détente profonde reste conscient tout au long de l'acte chirurgical mais se dissocie de l'intervention en allant revivre dans sa mémoire des moments agréables.

L'intervention chirurgicale.

Après induction de l'hypnose, la tête du patient est portée en hyperextension par un billot roulé sous les épaules. Le tracé de l'incision est préalablement infiltré par un mélange de prilocaïne 2 % adrénalinée à 1:200.000 (Citanest Adrénaline®, Astra S.A.) et bupivacaïne 0,5 % (Marcaïne®, Astra S.A.).

La lobo-isthmectomie thyroïdienne est menée de manière classique sans section des muscles préthyroïdiens (recherche systématique du nerf laryngé supéro-externe, dissection du nerf récurrent sur tout son trajet cervical, exposition et éventuelle pédiculisation des glandes parathyroïdes).

Lors de la cervicotomie pour hyperparathyroïdie primaire, les quatre glandes parathyroïdes sont exposées au cours d'une dissection bilatérale du cou.

Tout au long de l'intervention, le patient est invité à manifester un éventuel "inconfort" par un signe convenu auparavant (grimace, clignement des paupières...). L'aire opératoire plus sensible est infiltrée par le même mélange d'anesthésique local. Comme en chirurgie cervicale sous anesthésie générale, le site opératoire n'est pas drainé.

Fin de l'hypnose.

Au terme de l'intervention, sur injonction du médecin anesthésiste qui reprend une expression verbale normale, le patient est invité, en quelques secondes, à réintégrer l'état de conscience en adhérant à nouveau à l'environnement extérieur.

Période post-opératoire.

Le patient ne séjourne pas en salle de réveil. Il peut être d'emblée ambulant et se nourrir immédiatement. Après une surveillance de quelques heures du risque hémorragique, il quitte le Service le lendemain de l'intervention après avoir subi une fibroscopie laryngée et un contrôle de la calcémie. Le patient est revu au 10^e jour post-opératoire pour retrait du surjet dermo-dermique et première évaluation post-opératoire.

Résultats

Conversion en anesthésie générale et données opératoires.

Dans aucune des 46 cervicotomies, l'hypnose n'a dû être convertie en anesthésie générale pour raison médicale ou pour inconfort du patient. Toutes les interventions thyroïdiennes initialement prévues (lombo-

isthmectomies dont une avec curage ganglionnaire du compartiment central) ont pu être menées à bonne fin au terme d'une durée opératoire moyenne de 57 minutes. La taille moyenne des nodules contenus dans les pièces opératoires était de 2,7 cm \pm 1,2 cm.

Tous les patients hyperparathyroïdiens ont été guéris après exérèse d'un adénome chez 5 d'entre eux (4 glandes en position orthotopique et une, en ectopie médiastinale postérieure, rétro-œsophagienne) et parathyroïdectomie subtotale pour hyperplasie diffuse chez le dernier.

L'administration moyenne d'anesthésique local s'est élevée à 45 \pm 5 ml dont 30 ml dévolus à l'infiltration du tracé de l'incision et de la zone de large décollement de la commissure supérieure de la cervicotomie dans le plan des muscles pré-thyroïdiens. Des infiltrations ultérieures ont été réalisées à la demande, en réponse à l'inconfort du patient, en particulier lors de la dissection du pôle supérieur de la thyroïde à la recherche du nerf laryngé supéro-externe et lors de la section de l'isthme imposant quelques tractions sur la trachée. La sédation intra-veineuse d'appoint s'est révélée minimale (2 à 4 mg de midazolam et 400 à 700 μ g d'alfentamil). Le patient est resté constamment conscient, susceptible de répondre à toute interrogation.

Mortalité-morbidité.

La mortalité est nulle dans notre série. Nous ne déplorons aucune morbidité en termes de paralysie récurrentielle, d'altération vocale suggérant une atteinte du nerf laryngé supéro-externe, d'hypoparathyroïdisme séquellaire, d'accident hémorragique, d'abcès ou de persistance d'hyperparathyroïdisme. Quatre patients ont présenté en fin d'intervention une parésie récurrentielle consécutive à l'infiltration de voisinage par anesthésique local. Maintenus transitivement sous surveillance en salle de réveil, ils ont récupéré une voix normale en quelques heures. La fibroscopie laryngée réalisée après quelques heures a démontré l'intégrité fonctionnelle cordale dans tous les cas.

Durée d'hospitalisation.

Dix-neuf patients, admis le matin même de l'intervention et bien qu'immédiatement ambulants dans la période post-opératoire, ont été hospitalisés 24 heures pour surveillance du risque hémorragique. 24 patients inscrits au programme opératoire de la matinée ont été admis la veille et dès lors hospitalisés pour une durée maximale de 36 à 40 heures. Deux patients quasi octogénaires et souffrant d'hyperparathyroïdie primaire ont séjourné 4 jours à l'hôpital pour convenance personnelle en attente d'un transfert secondaire vers une maison de convalescence.

Confort du patient.

Le contraste d'évolution apparaissait particulièrement marqué pour la famille et le personnel médical et paramédical lorsque le hasard réunissait au sein d'une même chambre deux patients opérés de lobec-

Lyon Chir., 91/6, 1995.

tomie thyroïdienne, l'un sous anesthésie générale et l'autre sous hypnose. Le patient opéré sous hypnose, en raison de l'infiltration par bupivacaïne, se plaignait moins de douleurs post-opératoires. La prescription d'antalgiques était deux fois moins importante chez les patients opérés sous hypnose que chez ceux opérés sous anesthésie conventionnelle. Après hypnose, tous les patients ont pu boire et manger sans délai. Ils ont été autorisés à déambuler immédiatement ; quelques-uns furent même retrouvés dans le restaurant de l'hôpital dans les heures qui suivirent l'acte chirurgical. Tous ont manifesté une altération de la perception du temps, évaluant la durée opératoire à une quinzaine de minutes. Tous ont gardé le souvenir de la revivification d'un "vécu agréable". Aucun n'a regretté l'expérience. Lorsqu'ils avaient déjà subi des interventions sous anesthésie générale, tous considéraient les suites immédiates de l'hypnose comme nettement plus confortables. 44 patients sur 45 se sont immédiatement déclarés prêts à refaire l'expérience si nécessaire. Une patiente a subi, sous hypnose et à sa demande, une radicalisation de thyroïdectomie pour adénocarcinome méconnu à l'examen extemporané au cours d'une première lobectomie déjà menée sous hypnose.

Le confort du chirurgien.

Pour le chirurgien, la pratique d'une lobo-isthmectomie thyroïdienne ou d'une exploration cervicale pour hyperparathyroïdie primaire offre autant sinon plus de confort que sous anesthésie générale. L'installation du patient, tête en hyperextension est similaire. L'infiltration d'anesthésique local additionné d'adrénaline réduit significativement le saignement. Au cours de la transe, le relâchement musculaire est assimilable à celui obtenu après curarisation. L'exposition par le jeu d'écarteurs ne pose aucune difficulté. La fréquence cardiaque du patient reste stable tout au long de l'intervention y compris lors des occasionnels moments d'inconfort. Le contrôle vocal reste à tout moment possible en cas de dissection plus malaisée du nerf récurrent. A aucun moment le chirurgien n'a été perturbé par des mouvements parasites et inattendus du patient ou encore par des réflexes de toux. Le relâchement musculaire et le détachement physique peuvent être à ce point profonds que le patient doit être invité à déglutir de temps en temps pour éviter l'encombrement.

Réinsertion socio-professionnelle.

La chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne conventionnelle **sous anesthésie générale** est le plus souvent suivie d'une incapacité totale de travail de 4 à 6 semaines. Les patients revus vers le 10^e ou 12^e jour se déclarent le plus souvent asthéniques, adynamiques, sujets à de fréquents "coups de pompe", imposant parfois l'alitement. Ils sont affectés de troubles du sommeil, de relative psycholabilité avec petite tendance dépressive. Ils se plaignent d'une réduction des performances intellectuelles (concentration, mémorisation...). La reprise effective et complète des activités professionnelles n'est souvent enregistrée qu'aux environs de la 6^e semaine.

Lyon Chir., 91/6, 1995.

Les suites des patients opérés sous hypnose sont spectaculairement marquées par l'absence complète de ce "syndrome post-opératoire". En quelques jours, ils ont repris comme à l'accoutumée leurs activités professionnelles sans asthénie résiduelle. Ils expriment, outre la satisfaction de ne pas avoir subi d'anesthésie générale, le sentiment de revivification d'un vécu agréable dont ils gardent un excellent souvenir.

Discussion

Le développement récent de l'**hypnosédation** appliquée à la chirurgie endocrinienne répond à **plusieurs objectifs** : - réduire la mortalité et la morbidité liées à l'anesthésie générale en particulier chez les personnes âgées souffrant de troubles cardio-vasculaires comme bon nombre de cas d'hyperparathyroïdie primaire ; - assurer un confort péri-opératoire optimal aux patients jeunes, actifs, souvent peu enclins à se soumettre à une intervention chirurgicale sous anesthésie générale en cas de nodule froid asymptomatique de découverte le plus souvent fortuite mais relevant d'une indication opératoire ; - diminuer le stress physiologique d'une intervention chirurgicale courante et partant, assurer une récupération plus rapide. Dans le contexte socio-économique difficile actuel, autoriser une reprise précoce des activités professionnelles chez des patients actifs dont les absences prolongées sont le plus souvent mal acceptées par les employeurs ; - proposer une solution thérapeutique alternative valable aux patients qui manifestent une crainte morbide vis-à-vis de l'anesthésie générale ; - réduire significativement les frais d'hospitalisation en diminuant les durées totales de séjour.

Pour obtenir un **état modifié de la conscience (transe) suffisamment profond**, il faut établir une perméabilité entre conscient et inconscient. Cette dynamique de la transe, base du processus hypnotique décrit par Milton H. Erickson (3, 4, 6) requiert l'enchaînement d'étapes mentales dans un certain espace temps et dans un espace relationnel médecin anesthésiste/chirurgien/patient : - **le consentement**, premier maillon essentiel et qui sera d'autant plus amplifié que le niveau émotionnel est grand ; - **la fixation** qui a pour objectif de réduire le champ de conscience, de focaliser l'énergie mentale sur une perception à connotation positive jusqu'à ce que la conscience à l'état de veille soit déconnectée, qu'il y ait une rupture de la vigilance face à la réalité extérieure pour tourner le sujet vers une recherche intérieure que l'on va entretenir et approfondir ; - **la suggestion** est un message le plus souvent métaphorique dont le contenu importe moins que la forme qui lui est donnée. Le patient est invité à inventorier, en "scannant" l'ensemble des informations qu'il possède, les ressources existant dans la banque de données de sa mémoire. Le patient est à ce moment particulièrement sensible aux évocations et associations qui lui sont proposées. Pour Milton H. Erickson, il existe une **relation de va-et-vient**, comme de vases communicants, entre ces deux parties de notre être que sont conscient et inconscient. Le cheminement progressif de la sugges-

tion est suffisant pour que l'inconscient élabore et organise les données qu'il possède. L'inconscient présent est en effet à tout moment accessible dès que la perméabilité de la frontière est rendue possible par la modification de l'état de conscience au moyen de la transe. Ce seuil est atteint chaque fois que les trois paramètres que sont fixation, consentement et suggestion sont réunis. L'interaction de ces trois éléments entre eux est auto-renforçante, produisant un effet cumulatif à chaque passage par l'un des pôles qui approfondit l'état modifié de la conscience. Le processus hypnotique est inhérent à toute relation humaine, en directe dépendance de la qualité de la relation qui existe entre patient et thérapeute, mais le pouvoir hypnotique reste à la mesure de ce que le patient consent à prêter au thérapeute. D'où l'importance primordiale de l'information pré-opératoire du patient sur l'expérience qu'il consent à vivre.

Cette première expérience de l'application de l'hypnose à la chirurgie endocrinienne cervicale nous a permis de rencontrer tous les buts fixés : mortalité et morbidité nulles, réduction significative des stress algique et physiologique, réinsertion socio-professionnelle très précoce, réduction des coûts d'anesthésie et de séjour hospitalier, indice de satisfaction maximal des patients opérés. Le chirurgien récolte également de nombreux bénéfices d'une telle expérience. Son travail, non modifié dans sa tactique opératoire ni dans ses programmations horaires, se déroule dans une atmosphère plus feutrée, davantage propice à l'attention que requiert ce type d'acte chirurgical. La chirurgie sous hypnose impose également le recours à des gestes opératoires plus doux, offrant ainsi aux

jeunes chirurgiens en formation, l'occasion d'un excellent apprentissage du respect des structures nobles à préserver au cours d'une dissection pour thyroïdectomie ou recherche d'un adénome parathyroïdien. Sont actuellement en cours d'appréciation, les limites de la technique en matière de définition de l'ampleur de l'exérèse, étendue aux thyroïdectomies subtotaux et totales. Par ailleurs, la réduction du stress d'une intervention chez des patients opérés sous hypnose est en cours d'évaluation par des méthodes plus objectives et contrôlées de détermination per-opératoire et post-opératoire de la réponse algique, psychomotrice, endocrinienne et métabolique.

Références

1. CHAPUIS Y. - Pour l'imagerie pré-opératoire dans l'hyperparathyroïdie avant première cervicotomie. *Ann Chir* 44 : 368-70, 1990.
2. CUNNINGHAM I.G.E., LEE Y.K. - The management of solitary thyroid nodules under local anesthesia. *Aust N Z J Surg* 45 : 285-9, 1975.
3. ERICKSON M.H. - L'hypnose thérapeutique. 3^e édition. ESF édit., Paris 1993.
4. ERICKSON M.H., HERSHMAN S. - The practical application of medical and dental hypnosis. Julian Press édit., New York 1961.
5. FEE W.E. Jr. - Thyroidectomy under local anesthesia. In : *Thyroid disease : endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. Raven Presse édit., New York 1990, 585-6.
6. MALAREWICZ J.A. - Cours d'hypnose clinique : études Ericksoniennes. ESF édit., Paris 1990.
7. TIBBLIN S., BONDESSON A.G., UDEN P. - Current trends in the surgical treatment of solitary parathyroid adenoma. A questionnaire study from 53 surgical departments in 14 countries. *Eur J Surg* 157 : 103-7, 1991.

Article reçu le 26 juin 1995, accepté le 24 juillet 1995.

VII^e JOURNÉES DE CHIRURGIE DIGESTIVE VIDÉO-ENDOSCOPIQUE

Lille, 21 et 22 mars 1996

Amphithéâtre A de l'Institut Gernez-Rieux : I.R.F.P.P.S.

en prélude aux Journées Francophones de Pathologie Digestive

Les matinées : retransmissions en direct d'intervention par voie cœlioscopique (biliaire, pariétale, hiatale, surrénalienne, colo-rectale...)

Les après-midis : mise au point pratique, identification des plans de clivage et actualités thérapeutiques en chirurgie laparoscopique concernant essentiellement la voie biliaire principale, le reflux gastro-œsophagien, le côlon et le rectum.

Pour tous renseignements : Mme F. Decroix, Secrétariat de Chirurgie Digestive, Hôpital Huriez, F 59037 Lille Cedex (Téléphone et Télécopie : 20.44.44.07)

**Chirurgie endocrinienne sous hypnose.
De la fiction à l'application quotidienne ...**

*M. Meurisse, M.E. Faymonville, J. Joris, D. Nguyen Dang, Th. Defechereux,
E. Hamoir*

Annales d'Endocrinologie 57 : 494-501, 1996

Chirurgie endocrinienne sous hypnose De la fiction à l'application clinique quotidienne...

M. MEURISSE (1), M.-E. FAYMONVILLE² (2), J. JORIS (2), D. NGUYEN DANG (1), Th. DEFECHEREUX (1), E. HAMOIR (1)

(1) Service de Chirurgie des Glandes Endocrines et Transplantation (2) Service d'Anesthésiologie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, B 35 - 4000 Liège (Belgique).

SUMMARY - Hypnosis for endocrine surgery : From fiction to daily clinical use...

Between April 1994 and March 1996, 108 thyroidectomies (97 partial or unilateral lobectomies and 11 bilateral lobectomies) and 13 cervical explorations for hyperparathyroidism were performed under hypnosédation (HS) technique combining hypnosis and light conscious sedation. Informed consent was obtained from each patient. None of these patients underwent preoperatively standard susceptibility test score or preparatory hypnotic session. Nevertheless, no patient required conversion to general anesthesia. Operative data and postoperative courses were compared to a well-matched population (n = 70) of patients operated on for thyroid diseases under general anesthesia (GA). Under HS, mortality was zero and surgical management was only complicated by unilateral definitive recurrent laryngeal nerve paralysis in one case (0.8 %) and the need for neck reexploration for severe hematoma after parathyroidectomy in another case. Hyperparathyroidism was cured in all cases. The surgeons all reported better operating conditions, estimated by visual analog scale (VAS), for cervicotomy using HS (8.9 ± 0.6 cm vs 8.0 ± 1.2 cm in the GA group, $p < 0.01$). This is probably related to reduced bleeding in the operative field. All the patients reported a very pleasant experience and enjoyed having their surgery performed under HS (VAS of satisfaction: 9.35 ± 0.99 vs 2.88 ± 2.8 cm in the GA group, $p < 0.001$). Patients having HS had less postoperative pain (VAS of pain: 2.2 ± 1.6 cm vs 3.2 ± 2.0 cm in the GA group, $p < 0.01$), whereas analgesic consumption was significantly reduced in the HS group compared with the GA group (paracetamol on first postoperative day was, 932 ± 519 mg vs 1437 ± 622 mg in the GA group, $p < 0.001$). Hospital stay was also significantly lower (46.3 h ± 14.6 vs 74.2 ± 9.5 h in the GA group, $p < 0.001$), providing a substantial reduction of the costs of medical care. The postoperative fatigue syndrome and surgical convalescence were significantly improved after HS (VAS of fatigue: 2.05 ± 2.01 cm vs 4.7 ± 2.4 cm in the GA group, $p < 0.001$, hand grip test: 95.5 % of preoperative muscular maximum force vs 89.9 % in the GA group, $p < 0.01$). Full return to social or professional activity was usually accomplished after 10.3 ± 10.2 days in the HS group vs 36 ± 8 days in the GA group, $p < 0.001$). From this study, we concluded that HS is a very effective technique for providing relief of intra- and postoperative pain in endocrine surgery. This technique results in high patient satisfaction and better surgical convalescence. This technique therefore can be used in most motivated patients and reduces the socio-economic impact of hospitalization.

RÉSUMÉ - Entre avril 1994 et mars 1996, 108 thyroïdectomies (97 partielles ou 11 totales) et 13 explorations cervicales pour hyperparathyroïdisme primaire ont été réalisées, chez des patients motivés et collaborants, sous anesthésie locale et hypnosédation, technique anesthésique combinant hypnose et sédation intraveineuse consciente. Aucun de ces patients n'avait subi au préalable de tests d'hypnotisabilité. Les résultats furent très encourageants puisqu'aucune conversion en anesthésie générale (AG) ne fut nécessaire. Nous n'avons déploré aucune mortalité. En terme de morbidité, nous avons noté une paralysie récurrentielle définitive (0.8 %) et une reprise de cervicotomie pour hématome compressif au départ du pédicule d'un adénome parathyroïdien. Toutes les hyperparathyroïdies ont été guéries. Le confort opératoire, évalué par les chirurgiens, à l'aide d'échelles visuelles analogues de 10 cm (EVA) s'est révélé significativement supérieur à celui noté au cours de mêmes interventions sous AG (8.9 ± 0.6 cm vs 8.0 ± 1.2 cm, $p < 0.01$), probablement en raison d'un champ opératoire plus sec. Les patients opérés sous hypnosédation rapportent un indice de satisfaction sur EVA significativement supérieur à celui de patients opérés de thyroïdectomie sous AG (9.35 ± 0.99 cm vs 2.88 ± 2.8 cm, $p < 0.001$). La douleur postopératoire (2.2 ± 1.6 cm vs 3.2 ± 2.0 cm, sous AG ($p < 0.01$)) ainsi que la prescription de paracétamol au J1. (932 ± 519 mg vs 1437 ± 622 mg dans le groupe AG ($p < 0.001$)) sont également très significativement réduites dans le groupe hypnosédation. Le syndrome de « fatigue post-opératoire », également apprécié par EVA (2.05 ± 2.01 cm vs 4.7 ± 2.4 cm dans le groupe AG ($p < 0.001$), test dynamométrique (persistance de 95.5 % de la force initiale vs 89.9 % ($p < 0.01$) dans le groupe AG) et délai de réhabilitation socio-professionnelle (10.3 ± 10.2 jours versus 36 ± 8 jours dans le groupe AG ($p < 0.001$)) est significativement réduit après intervention menée sous hypnosédation. De plus, cette meilleure récupération post-opératoire a autorisé une réduction de la durée d'hospitalisation des patients opérés sous hypnose (46.3 ± 14.6 h vs 74.2 ± 9.5 h, après AG ($p < 0.001$)). Cette étude démontre que la chirurgie thyro-parathyroïdienne, y compris certains cas de thyroïdectomie totale peut être réalisée sous hypnosédation. L'hypnosédation améliore le vécu psychologique et la récupération physique post-opératoire des patients. A ce titre, l'hypnosédation nous apparaît comme la technique de choix pour la pratique de la plupart des thyroïdectomies et d'explorations cervicales pour hyperparathyroïdie, chez des patients motivés, désireux de participer à leur intervention chirurgicale.

Tirés à part :
M. Meurisse,
adresse ci-dessus.

INTRODUCTION

L'histoire des phénomènes hypnotiques, rapportés au cours des siècles sous des appellations diverses, remonte à la nuit des temps. Mais, il faut attendre 1843 pour voir publiés par John Elliotson, professeur de chirurgie à Londres, les premiers comptes rendus d'interventions chirurgicales sur des sujets en état de « sommeil magnétique » (5). Ce pionnier, bien que sévèrement et publiquement critiqué puis révoqué par ses pairs, verra d'autres confrères chirurgiens lui succéder dans la voie des interventions sous anesthésie « mesmérénne ». Ainsi Parker à Dublin rapporta-t-il deux cents interventions dont une amputation indolore sous sommeil magnétique (12). Plus tard, en 1852, James Esdaile, chirurgien écossais exerçant aux Indes, décrira plus de deux mille interventions, dont 315 majeures, avec le seul recours à l'anesthésie « mesmérénne » (8). Il démontre alors que l'utilisation de l'anesthésie magnétique diminue le « shock chirurgical » et l'incidence des infections postopératoires. Cette approche chirurgicale prometteuse ne trouvera cependant pas son plein développement car ces initiateurs subiront l'ostracisme du monde médical de l'époque, tandis que la découverte concomitante de l'éther et du chloroforme comme anesthésiques, annihilera les efforts de compréhension des mécanismes psychologiques de la douleur et l'intégration de connaissances empiriques en une discipline scientifique (12).

Néanmoins, de nombreux chercheurs, qu'ils soient psychologues, psychiatres ou neuro-physiologistes, poursuivront l'étude des phénomènes hypnotiques pour finalement arriver, aujourd'hui, à la conclusion que l'hypnose peut être définie comme un état modifié (« différent »), naturel, de la conscience au même titre que l'état de veille, de sommeil ou de rêve. Cet état permet d'influer sur des phénomènes physiologiques en particulier le fonctionnement du système nerveux autonome, la réponse neuro-endocrinienne à divers stimuli ainsi que la modulation du status immunologique et le contrôle de la douleur. A ce titre, à l'heure où les techniques chirurgicales, avec l'avènement de l'endoscopie vidéo-assistée, se veulent de moins en moins invasives et en réponse à un monde de plus en plus déshumanisé dans lequel la relation médecin-patient se veut aujourd'hui davantage holistique, nous nous sommes demandés si l'hypnose ne pouvait pas à nouveau retrou-

ver droit de séjour dans nos blocs opératoires. Utilisée en routine dans notre institution depuis 1992 dans le secteur de chirurgie plastique et chez les Grands Brûlés (9, 10), nous avons ainsi tenté de valider aussi cette approche au cours d'un programme de chirurgie endocrinienne dans le but de réduire la charge affective et la réponse au stress psychologique et physiologique d'une intervention chirurgicale.

PATIENTS ET MÉTHODES

Population étudiée

Cette série rétrospective non randomisée inclut 121 patients qui ont bénéficié entre avril 1994 et mars 1996, d'une intervention de chirurgie endocrinienne sous hypnosédation. Cette approche leur fut proposée dès la première consultation de chirurgie des glandes endocrines sur base de leur motivation ou encore d'un état général préoccupant, en particulier chez les sujets plus âgés, souffrant d'hyperparathyroïdie. Certaines affections constituaient d'emblée une contre-indication à la technique comme les réactions allergiques aux anesthésiques locaux, la surdité... Le consentement étant le premier maillon du processus hypnotique, les patients qui manifestaient une trop grande psycholabilité, ne souhaitant par exemple « rien voir ni rien entendre... » ont également été écartés. Tous les autres, émettant le souhait de vivre l'expérience ont été ensuite questionnés et examinés en consultation par le médecin anesthésiste (MEF) responsable du programme d'hypnosédation qui les a instruits du déroulement du processus hypnotique.

Notre série comporte ainsi 108 cas de thyroïdectomie intéressant 84 sujets de sexe féminin (âge moyen : 45.9 ± 13.1 ans) et 23 sujets de sexe masculin (âge moyen : 46.2 ± 14.7 ans) (sex ratio F/M : 3.6). Chez une patiente, l'examen anatomopathologique définitif sur pièce de lobectomie a décrit l'existence d'un carcinome folliculaire infirmant ainsi les résultats faussement négatifs de l'analyse extemporanée. Cette patiente a bénéficié, quelques jours plus tard, d'une radicalisation de thyroïdectomie avec curage ganglionnaire du compartiment central, intervention toujours réalisée, à sa demande, sous hypno-sédation. Les indications de thyroïdectomie ainsi que l'ampleur de l'exérèse sont répertoriées dans le *tableau 1*. Au début de notre expérience, le recours à l'hypnosé-

TABLEAU I. — Indications de thyroïdectomies sous hypnosédation et définition de l'ampleur de l'exérèse.

TABLE I. — Indications and kind of resection for thyroidectomy under hypnosis.

Ampleur de l'exérèse	Indications opératoires	Nombre de patients opérés
énucléation simple (n = 7)	nodule froid isolé	6
	nodule chaud toxique	1
isthmectomie large (n = 6)	nodule froid isolé	4
	nodule chaud toxique	1
	canal thyroïdite	1
lobo-isthmectomie régulée (n = 84)	nodule froid isolé	40
	goitre multinodulaire avec nodule froid dominant	21
	nodule chaud toxique	17
	goitre plongeant compressif	5
	goitre multinodulaire autonomisé	1
thyroïdectomie totale (n = 11)	goitre multinodulaire avec nodule froid dominant	5
	goitre plongeant compressif	2
	cancer folliculaire	2
	cancer papillaire	1
	goitre multinodulaire toxique	1
	Total	108

dation n'intéressait que des gestes mineurs (isthmectomie, énucléation...), pour finalement s'étendre aux lobo-isthmectomies réglées puis aux thyroïdectomies totales.

Les 13 autres patients (9 femmes (âge moyen : 64.8 ± 15.6 ans) et 4 hommes (âge moyen : 54.7 ± 20.2 ans) (*sex ratio* F/H : 2.25)) ont bénéficié d'une cervicotomie exploratrice pour hyperparathyroïdisme.

Le processus hypnotique

Il s'inspire de l'école Ericksonienne, psychiatre américain, père de l'hypnose moderne (1901-1980) (6, 7). Le patient est d'abord invité à se détacher de son environnement, à réduire, par la fixation, son champ de conscience et à se concentrer sur son monde intérieur en fixant son esprit sur une seule perception à connotation positive. Un relatif isolement sensoriel est nécessaire à l'accomplissement de cette étape (diminution du volume sonore des alarmes et sonneries téléphoniques, conversation chuchotée entre médecins et infirmières,...). Accaparé par lui-même, le patient entre dans un état modifié de la conscience qui lui permet d'accéder à sa mémoire et à ses apprentissages incons-

cients. La motivation, la collaboration active et la suggestion gouvernent le processus hypnotique. Cette dernière consiste en un message dont le contenu, largement ouvert, apporte moins que la forme qui lui est donnée. Le médecin anesthésiste utilise volontairement, sur un mode répétitif et monotone, un langage métaphorique dont le sens se prête à des interprétations multiples, dénouant la créativité de l'inconscient. Au cours de cette phase, s'installent des phénomènes d'ordre moteur (relâchement musculaire et immobilité) et sensoriels (élévation du seuil de la douleur) autorisant la réalisation du geste opératoire. Le patient, envahi par une sensation de détente profonde, reste conscient tout au long de l'acte chirurgical mais se dissocie de l'intervention en allant revivre dans sa mémoire des moments agréables. Au terme de l'intervention, sur injonction du médecin anesthésiste qui reprend une expression verbale normale, le patient est invité, en quelques secondes, à réintégrer l'état de conscience en adhérant à nouveau à l'environnement extérieur.

Tous les patients ont été admis soit la veille, soit encore le matin même de l'intervention, à jeun, si celle-ci avait lieu en fin de matinée ou en début d'après-midi. Afin de s'assurer de leur parfaite collaboration, ils n'ont reçu qu'une prémédication minimale (Alprazolam, 0.25 mg, (Xanax®, Upjohn)) quelques heures avant l'intervention. Avant la phase d'induction, une perfusion intraveineuse et un monitoring classique (électrocardiographie, pression artérielle, fréquence respiratoire et saturation en oxygène) permettent une surveillance constante des patients. L'induction hypnotique débutant par une relaxation progressive et une focalisation de l'attention sur un vécu agréable permet au patient de se placer en état d'hypnose en 7 à 10 minutes. Une sédation consciente minimale d'appoint associant midazolam (1 à 5.5 mg) (Dormicum®, Roche S.A.) et chlorhydrate d'alfentanil (100 à 750 µg) (Rapifen®, Janssens Pharmaceutica) est donnée au besoin en cours de chirurgie. Nous appelons cette technique de support psychologique : hypnosédation.

L'intervention chirurgicale

Après induction de l'hypnose, la tête du patient est portée en hyperextension par un billot roulé sous les épaules. Le tracé de l'incision est préalablement infiltré par un mélange de prilocaïne 2 % adrénalinée à 1 : 200.000 (Citanest Adrenamine®, Astra S.A.) et bupivacaïne 0,5 % (Marcaïne®, Astra

TABLEAU II. — Données opératoires et évolution post-opératoire des patients opérés de thyroïdectomie ou d'exploration cervicale pour hyperparathyroïdisme sous hypnosédation et anesthésie générale.

TABLE II. — Comparative operative data and post-operative course of patients operated on for thyroid and parathyroid diseases under general anesthesia and hypnosis.

	Groupes		P
	Hypnose (n = 121)	Anesthésie générale (n = 70)	
durée opératoire (min.)	62 ± 28	53 ± 4	< 0.01
saignement per-opératoire (ml)	59.3 ± 33.4	61.1 ± 39.5	NS
poids pièce opératoire (gr)	23.6 ± 25.9	13.1 ± 3.7	< 0.01
paralysie récurrentielle définitive (%)	0.8	0	NS
hypoparathyroïdisme séquellaire (%)	0	0	NS
confort du chirurgien (EVA, cm)	8.9 ± 0.6	8.0 ± 1.2	< 0.01
douleur post-opératoire (EVA, cm)	2.2 ± 1.6	3.2 ± 2.0	< 0.01
consommation de paracétamol (J1) (mg)	932.4 ± 519	1437 ± 622.2	< 0.001
force musculaire (% force pré-opératoire)	95.5 ± 5.8	89.9 ± 7.4	< 0.001
satisfaction du patient (EVA, cm)	9.35 ± 0.99	2.88 ± 2.8	< 0.001
durée hospitalisation (heures)	46.3 ± 14.6	74.2 ± 9.5	< 0.001
fatigue (J10) (EVA, cm)	2.05 ± 2.1	4.7 ± 2.4	< 0.001
réinsertion socioprofessionnelle (jours)	10.3 ± 10.2	36 ± 8	< 0.001

S.A.). La thyroïdectomie est menée de manière classique sans section des muscles pré-thyroïdiens (recherche systématique du nerf laryngé supéro-externe, dissection du nerf récurrent sur tout son trajet cervical, exposition et éventuelle pédiculisation des glandes parathyroïdes). Lors de la cervicotomie pour hyperparathyroïdie primaire, les quatre glandes parathyroïdes sont exposées au cours d'une dissection bilatérale. Tout au long de l'intervention, le patient est invité à manifester un éventuel « inconfort » par un signe convenu auparavant (grimace, clignement des paupières...). L'aire opératoire plus sensible est alors infiltrée par le même mélange d'anesthésique local. Comme en chirurgie cervicale sous anesthésie générale, le site opératoire n'est pas drainé.

Période postopératoire

A l'instar des patients opérés d'une chirurgie thyro-parathyroïdienne sous anesthésie générale, la prescription antalgique post-opératoire immédiate inclut l'administration systématique intraveineuse de 2 grammes de chlorhydrate de propacétamol (Pro-Dafalgan®, Upsamedica) et de 40 mg de tenoxicam (Tilcotil®, Roche S.A.). Le patient séjourne ensuite une à deux heures en salle de réveil puis regagne l'unité de soins banalisés où sont mis à sa disposition 1 g de paracétamol (Dafalgan®, Upsamedica) et 100 mg de tramadol (Dolzam®, Zambon). Il

peut alors se déplacer d'emblée et se nourrir après récupération intégrale de la sensibilité pharyngo-laryngée. Il quitte le service le lendemain de l'intervention après avoir bénéficié, en cas d'altération vocale, d'une fibroscopie laryngée, et d'un contrôle de la calcémie en cas de thyroïdectomie totale ou de parathyroïdectomie. Le patient est revu au 10^e jour postopératoire pour retrait du surjet dermodermique et première évaluation post-opératoire.

Méthodes d'évaluation

La douleur et la fatigue post-opératoires ainsi que la satisfaction du patient ont été appréciées par l'utilisation des EVA (« Echelles Visuelles Analogiques ») ou « tests de la ligne ». Ces EVA consistent en une ligne de 10 cm qui sépare deux états opposés situés à chaque extrémité. Le patient doit se situer par rapport à ces états extrêmes en plaçant un trait qui reflète son état actuel (1, 3). Le confort chirurgical et les conditions opératoires ont été évalués par les chirurgiens suivant la même méthodologie. La force musculaire postopératoire du patient a été mesurée à l'aide d'un dynamomètre et comparée aux valeurs préopératoires (14). La durée opératoire, le poids de la pièce et l'importance du saignement par pesage des compresses ont été colligés dans chaque dossier. Tous les patients furent invités à noter leur consommation d'antalgiques pendant les premiers jours postopératoires et à consigner la date de reprises des activités sociales, familiales ou professionnelles de manière normale. Tous ces paramètres ont été comparés à ceux obtenus dans une population contrôle de 70 patients, de même caractéristiques démographiques, mais devant bénéficier, sous anesthésie générale (groupe AG), d'une cervicotomie pour thyroïdectomie partielle ou totale relevant d'indications similaires au groupe des patients opérés sous hypnosédation.

Analyses statistiques

Les moyennes et écart-types ont été calculés pour chaque variable quantitative et comparés tantôt par le test *t* de Student, tantôt par le test U non paramétrique de Mann-Whitney. Les répartitions proportionnelles, établies en pourcentage, ont quant à elles été comparées par le test du χ^2 de Pearson. Toutes les différences observées ont été considérées comme significatives au niveau critique d'incertitude de 5 %.

RÉSULTATS (Tableau II)**Conversion en anesthésie générale et données opératoires**

Dans aucune des 121 cervicotomies, l'hypnose n'a du être convertie en anesthésie générale pour raison médicale ou inconfort du patient. Toutes les interventions thyroïdiennes initialement prévues ont pu être menées à bonne fin au terme d'une durée opératoire moyenne de 62 ± 28 minutes versus 53 ± 4 minutes dans le groupe contrôle des opérés sous anesthésie générale ($p < 0.01$). Les pièces réséquées avaient un poids moyen de 23.6 ± 25.9 grammes (13.1 ± 3.7 g dans le groupe AG, ($p < 0.01$)). Le saignement per-opératoire, apprécié par la mesure du poids de compresses, se chiffrait à 59.3 ± 33.4 g dans le groupe hypnose versus 61.1 ± 39.5 g dans le groupe AG (NS).

Tous les patients hyperparathyroïdiens étaient normocalcémiques après exérèse d'un adénome chez 11 d'entre eux et parathyroïdectomie subtotalaire pour hyperplasie glandulaire diffuse chez les 2 derniers.

L'administration moyenne d'anesthésique local s'est élevée à 38.7 ± 16.2 ml dont environ 30 ml dévolus à l'infiltration du tracé de l'incision et de la zone de large décollement de la berge supérieure de la cervicotomie dans le plan des muscles pré-thyroïdiens. Des infiltrations ultérieures ont été réalisées à la demande, en réponse à l'inconfort du patient, en particulier lors de la dissection du pôle supérieur de la thyroïde à la recherche du nerf laryngé supéro-externe et lors de la section de l'isthme imposant quelques tractions sur la trachée. La sédation intraveineuse d'appoint s'est révélée minimale (2.6 ± 1.3 mg de midazolam et 499.5 ± 266.2 µg d'alfentanil). Le patient est resté constamment conscient, susceptible de répondre à toutes interrogations.

Mortalité-morbidité

La mortalité est nulle dans notre série. En terme de morbidité, nous avons déploré un cas de paralysie récurrentielle définitive après thyroïdectomie totale pour cancer folliculaire et une reprise urgente mais sans séquelle, de cervicotomie sous anesthésie générale, pour hématome compressif au départ du pédicule d'un adénome parathyroïdien.

Quatre patients ont présenté en fin d'intervention une parésie récurrentielle tandis qu'un autre manifestait un syndrome de Claude Bernard Horner, consécutifs à l'infiltration de voisinage par l'anesthésique local.

Maintenus transitoirement sous surveillance en salle de réveil, ils ont tous présenté une récupération complète en quelques heures. Chez un dernier patient, l'injection peropératoire d'anesthésique local a entraîné un pneumothorax par perforation à l'aiguille du dôme pleural. Cette complication a été traitée conservativement sans aucune séquelle, toute symptomatologie s'étant déjà amendée au terme de l'intervention chirurgicale.

Durée d'hospitalisation

Dans le groupe des patients opérés sous hypnosédation, le séjour hospitalier moyen se chiffrait à $46.3 \text{ h} \pm 14.6 \text{ h}$, alors qu'il était de $74.2 \pm 9.5 \text{ h}$ dans le groupe AG ($p < 0.001$).

Confort du patient

La douleur post-opératoire au cours des 24 premières heures après l'intervention était chiffrée à 2.2 ± 1.6 cm par les patients du groupe hypnosédation, alors que les patients du groupe AG évaluaient leur douleur à 3.2 ± 2.0 cm ($p < 0.01$). La consommation de paracétamol était de plus significativement réduite dans le groupe hypnosédation ($932.4 \pm 519 \text{ mg}$ vs $1437 \pm 622.2 \text{ mg}$, $p < 0.001$). La consommation de tramadol est par contre similaire dans les deux groupes ($109.7 \pm 59.3 \text{ mg}$ vs $100 \pm 89.4 \text{ mg}$ dans le groupe AG).

Tous les patients du groupe hypnosédation ont manifesté une altération de la perception du temps évaluant la durée opératoire entre quinze et trente minutes. Tous ont gardé le souvenir de la revivification d'un « vécu agréable » affichant un score moyen de satisfaction de la méthode de 9.35 ± 0.99 ($p < 0.001$). Aucun n'a regretté l'expérience. Lorsqu'ils avaient déjà expérimenté des interventions sous anesthésie générale, tous considéraient les suites immédiates de l'hypnose comme nettement plus confortables. Tous, à l'exception d'un patient se sont immédiatement déclarés prêts à refaire l'expérience si nécessaire. Ainsi, une patiente a bénéficié, sous hypnose et à sa demande, d'une radicalisation de thyroïdectomie pour adénocarcinome méconnu à l'examen extemporané au cours d'une première lobectomie déjà menée quelques jours plus tôt, sous hypnose.

Confort du chirurgien

Les chirurgiens (MM et EH) ont été invités à auto-évaluer le confort opératoire par méthode de EVA, au cours des interventions menées sous hypnose et anesthésie générale.

L'appréciation est significativement plus favorable sous hypnosédation (8.9 ± 0.6) que dans le groupe AG (8.0 ± 1.2) ($p < 0.01$). L'installation du patient, tête en hyperextension est similaire à celle obtenue sous anesthésie générale. Au cours de la transe hypnotique, le relâchement musculaire est en effet assimilable à celui obtenu après curarisation. L'exposition par le jeu d'écarteurs n'a posé dès lors aucune difficulté. En outre, le contrôle vocal est resté à tout moment possible en cas de dissection plus malaisée du nerf récurrent. A aucun moment le chirurgien n'a été perturbé par des mouvements parasites et inattendus du patient ou encore par des réflexes de toux. Au contraire, le détachement physique peut être à ce point profond que certains patients ont du être invités à déglutir de temps à autre pour éviter l'encombrement.

Réinsertion socioprofessionnelle

Après chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne sous anesthésie générale, les patients se sont vus attribuer une incapacité totale de travail de 4 à 6 semaines. Lorsqu'ils étaient revus vers le 10 ou 12^e jours, ils se déclaraient le plus souvent asthéniques et adynamiques (EVA moyen de la fatigue : 4.7 ± 2.4 , sachant que la valeur 0 représentait une situation d'absence totale de fatigue et la valeur 10, un état post-opératoire confinant à l'alitement permanent). Au test dynamométrique, la force musculaire se chiffrait à 89.9 ± 7.4 % de la force moyenne préopératoire. Bon nombre de patients étaient en outre affectés de troubles du sommeil, de relative psycholabilité avec petite tendance dépressive. Ils se plaignaient pour la plupart, d'une réduction des performances intellectuelles (concentration, mémorisation...). La reprise effective et complète des activités professionnelles n'a été enregistrée qu'après une durée moyenne de 36 ± 8 jours. Les suites des patients opérés sous hypnose ont été au contraire spectaculairement marquées par l'absence complète de ce « syndrome post-opératoire ». Leur force musculaire affichait des performances égales à 95.5 ± 5.8 % de la force pré-opératoire. En quelques jours, ils ont repris comme à l'accoutumée leurs activités socio-professionnelles (délai de réhabilitation : 10.3 ± 10.2 jours ($p < 0.001$)), tandis que l'asthénie résiduelle était évaluée à 2.0 ± 2.01 ($p < 0.001$).

DISCUSSION

Cette étude rétrospective démontre que des interventions, même majeures, de chirurgie thyroïdienne peuvent être menées à bien sous hypnosédation. Les patients ne sont pas soumis à des tests pré-opératoires d'hypnotisabilité, parfois peu prédictifs (15). Néanmoins, aucune conversion en anesthésie générale ne fut nécessaire. La *morbidity*, quasi nulle, est semblable à celle observée sous anesthésie générale. Dans notre série, la *durée opératoire* est légèrement majorée sous hypnosédation. Ceci rend probablement compte de la nécessité d'une plus grande douceur dans la pratique des gestes opératoires. Il faut cependant noter que le poids des pièces réséquées était significativement plus important dans le groupe des patients opérés sous hypnose, ce qui peut également se solder par un temps opératoire plus long. Au terme de l'intervention, cependant, la sortie de l'état d'hypnose ne prend guère que quelques minutes, libérant ainsi très rapidement la salle opératoire. Le *saignement per-opératoire* n'est pas significativement différent entre les deux groupes de patients mais le sentiment de « confort opératoire », auto-évalué par les chirurgiens au terme de chaque intervention est nettement en faveur de l'hypnosédation. En effet, même si quantitativement le saignement global n'est pas apparu différent, le champs opératoire est souvent plus « sec » sous hypnosédation, rendant la dissection nettement plus aisée. Cette constatation procède probablement de plusieurs explications : 1) l'utilisation d'adrénaline associée aux anesthésiques locaux, 2) l'absence, sous respiration spontanée, de phases d'insufflation ventilatoire sous pression positive et partant d'hypertension veineuse, 3) le meilleur contrôle vasomoteur sous hypnose (4, 11).

La *douleur ressentie* et la *demande d'analgésie* sont proportionnelles au vécu de la douleur et non à celui du délabrement tissulaire (2). Le psychisme influence ce vécu. Erickson soulignait en effet que la douleur était loin d'être un simple stimulus nociceptif univoque mais qu'au contraire, elle était une construction composée des réminiscences des expériences douloureuses passées et de l'expérience présente, amplifiée de la douleur future (6).

A ce titre, le processus hypnotique, au travers de suggestions de réinterprétation, substitution, distorsion, déplacement voire d'abolition de la perception douloureuse permet aux patients, focalisés dans un vécu

personnel très agréable, de se dissocier de leur environnement spatio-temporel présent (6, 9, 10). Ainsi, dans notre étude, la douleur vécue par les patients du groupe « hypnosédation » au cours de la période post-opératoire immédiate et des 24 premières heures après l'intervention, est significativement inférieure à celle ressentie par les patients opérés sous anesthésie générale. Pour l'obtention d'un effet d'hypnoalgésie, la suggestion d'expériences agréables est plus efficace que la suggestion de la perception d'une douleur moins intense (15). En effet, la transe hypnotique implique souvent un phénomène dissociatif, de désorientation du corps dans le temps et l'espace (13, 16). Ainsi, pendant l'intervention, le patient guidé adéquatement, peut revivre une période confortable, sans douleur et projeter ces sensations agréables dans le présent, le détournant de l'interprétation nociceptive des stimuli liés au geste opératoire. A ce titre, l'hypnose potentialise l'effet d'autres interventions thérapeutiques comme la sédation intraveineuse (10). Curieusement, cet effet hypnoalgésique se prolonge bien après le geste opératoire, puisque la consommation d'antalgiques est elle aussi très significativement différente entre les deux groupes. Dans l'état actuel de nos connaissances, aucune théorie psycho-physiologique (modulation de la réponse émotionnelle associée à la reconnaissance de l'information nociceptive en fonction des significations qui lui sont liées ?, activation de certains noyaux d'analgésie dans la formation réticulaire ?, blocage entre la formation réticulaire et les neurones sensitifs, parasensitifs et d'association d'origine corticale ?, sécrétion d'endorphines ?...) ne permet d'expliquer l'énigme « douleur-hypnose » (12). L'important indice de satisfaction émis dans le groupe « hypnosédation » témoigne probablement d'une élévation notable du seuil de la douleur et d'un vécu subjectif plus agréable en particulier lorsqu'il fut comparé par certains patients, avec d'autres interventions antérieures. En outre, cette satisfaction émise par le patient résulte aussi de sa prise de conscience du rôle actif, coopératif qu'il a joué dans le processus. L'hypnose « Ericksonienne » n'est en effet pas directive, se différenciant en cela de l'état d'hypersuggestibilité. L'hypnose indirecte ne repose pas sur l'exécution de suggestions, mais bien sur l'accompagnement d'un patient motivé et consentant, dans sa restitution d'un contrôle dont il use en fonction de sa propre vision du monde (9).

La *récupération post-opératoire* nous est aussi apparue spectaculairement améliorée lorsque les patients avaient bénéficié d'une cervicotomie sous hypnosédation. L'auto-évaluation de la fatigue au dixième jour après l'intervention était nettement inférieure en comparaison avec celle décrite par les patients opérés sous anesthésie générale. La force physique semble mieux préservée. Ce « mieux-être » général autorise une sortie avancée de l'hôpital ainsi qu'une réinsertion socioprofessionnelle nettement plus précoce, ce qui n'est pas dénué d'intérêts économiques. La compréhension de telles interrelations entre « soma » et « psyché » reste encore très hypothétique. L'influence d'un changement d'état de conscience sur des modifications physiques vécues dans le corps, bien qu'observée dans de nombreuses situations du quotidien, n'a pas encore révélé son mode de fonctionnement. Il s'agit là du vaste domaine d'une discipline nouvelle qui jette un pont entre différents chercheurs et praticiens : la psycho-neuro-endocrinologie, dont l'interdisciplinarité aidera peut-être à la compréhension des pouvoirs de la psyché sur le somatique et inversement. C'est à ce titre que nous avons initié une étude prospective et randomisée comparant la réponse neuro-endocrine et psychologique au stress (catécholamines, corticostéroïdes...), et la réponse immunitaire de première ligne (cytotoxicité des lymphocytes NK, transformation lymphoblastique, expression du récepteur à l'IL-2, cytokines...), dans deux populations de patients devant bénéficier de lobo-isthmectomie thyroïdienne pour nodule froid, et assignés au hasard dans un groupe « hypnosédation » ou « anesthésie générale ». Ce type d'étude, dont les résultats et conclusions finales sont en cours d'analyse a au moins le mérite d'espérer pouvoir « sortir la psychologie et la biologie du cloisonnement de leur savoir » (12).

En *conclusion* et dans l'attente d'une meilleure compréhension des mécanismes d'action du processus hypnotique, notre présente étude rétrospective tend à montrer que l'hypnosédation appliquée à la pratique de la chirurgie endocrinienne, augmente de façon significative le confort per- et post-opératoire des patients, tout en assurant d'excellentes conditions opératoires pour le chirurgien. Cette technique peut être proposée avec le même succès chez la majorité des patients, quelle que soit l'indication et l'ampleur du geste projeté au cours de la cervicotomie.

RÉFÉRENCES

1. ANSSEAU M. Intérêt des « Visual Analogue Scales » dans l'auto-évaluation de l'anxiété. *Feuill Psych Liège* 1984 ; 17 : 14-19
2. BEECHER HK. Relationship of significance of wound to pain experience. *JAMA*, 1956 ; 161 : 1609-13
3. BOND A, LADER M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol*, 1974 ; 47 : 211-8
4. CLAWSON TA, SWADE RH. The hypnotic control of blood flow and pain: the cure of warts and the potential for the use of hypnosis in the treatment of cancer. *Am J Clin Hypn*, 1975 ; 17 : 160-9
5. ELLIOTSON J. Numerous cases of surgical interventions without pain in the mesmerism state. Lea and Blanchard, Philadelphia, 1843
6. ERICKSON MH. The interpersonal hypnotic technique for symptom correction and pain control. *Am J Clin Hypn*, 1966 ; 8 : 46-51
7. ERICKSON M.H. Hypnosis, its renaissance as a treatment modality. *Am J Clin Hypn*, 1970 ; 13 : 71-89
8. ESDALE J. Mesmerism in India and its practical applications in surgery and medicine. Hippolyte Baillière, London, 1846
9. FAYMONVILLE ME, FISSETTE J, MAMBOURG PH, DELCHAMBRE A, LAMY M. Hypnose, hypnosédation : conceptions actuelles et leurs applications en chirurgie plastique. *Rev Med Liège*, 1994 ; 44 : 13-22.
10. FAYMONVILLE ME, FISSETTE J, MAMBOURG PH, ROEDIGER L, JORIS J, LAMY M. Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Regional Anesth*, 1995 ; 20 : 145-51.
11. GRABOWSKA MJ. The effect of hypnosis and hypnotic suggestion on the blood flow in the extremities. *Pol Med J*, 1971 ; 10 : 1044-51.
12. HOAREAU J. Les racines historiques, In « Hypnose Clinique », pp 3-10, Ed Masson, Paris 1992.
13. MILLER ME, BOWERS KS. Hypnotic analgesia and stress inoculation in the reduction of pain. *J Abnorm Psychology*, 1986 ; 95 : 6-14.
14. PALMER DG, BRUCE AG, MEEK A.P, MYERS D.B. Meek grip analyzer. *Mol Biol Eng Comput*, 1982 ; 20 : 772-4.
15. PRICE DD, BARBER J. An analysis of factors that contribute to the efficacy of hypnotic analgesia. *J Abnorm Psychology*, 1987 ; 96 : 46-51
16. SPANOS NP, McNEIL C, GWYNN MI, STAM HJ. Effects of suggestion and distraction on reported pain in subjects high and low on hypnotic susceptibility. *J Abnorm Psychology*, 1984 ; 93 : 277-84

La chirurgie sous hypnosédation

*Th. Defechereux, M.E. Faymonville, J. Joris, E. Hamoir, A. Moscato,
M. Meurisse*

Annales de Chirurgie 52 (5) : 439-443, 1998

La chirurgie sous hypnosédation

Une nouvelle approche thérapeutique pour l'hyperparathyroïdie

Th. DEFECHEREUX¹, M.É. FAYMONVILLE², J. JORIS³, É. HAMOIR¹,
A. MOSCATO¹, M. MEURISSE¹



DEFECHEREUX Th., FAYMONVILLE M.É., JORIS J., HAMOIR É., MOSCATO A., MEURISSE M. – La chirurgie sous hypnosédation. Une nouvelle approche thérapeutique pour l'hyperparathyroïdie.
Ann Chir, 1998, 52, n° 5, 439-443.

RÉSUMÉ : L'abord unilatéral limité des parathyroïdes, éventuellement sous anesthésie locale, offre l'avantage d'un geste chirurgical simple, rapide et peu invasif par rapport à la chirurgie traditionnelle sous anesthésie générale. Cet abord voit cependant ses indications restreintes aux patients non suspects de pathologie multiglandulaire, dépourvus de pathologie thyroïdienne associée et pour lesquels l'imagerie est contributive. L'hypnosédation offre les mêmes avantages que l'abord unilatéral sous anesthésie locale tout en autorisant une exposition de tout l'appareil parathyroïdien et la réalisation éventuelle de thyroïdectomie simultanée. Vingt et un patients ont bénéficié d'une cervicotomie exploratrice pour hyperparathyroïdie primaire sous hypnosédation. Dans tous les cas, l'intervention fut menée à terme sans conversion en anesthésie générale; la durée opératoire moyenne fut de 52 ± 16 min. Dans 17 cas, il s'agissait d'un adénome unique, dans trois cas d'une hyperplasie diffuse (un cas de NEM type I), et chez un dernier patient d'un adénome double. Dans 85% des cas, les quatre glandes furent visualisées. Tous les patients sont, avec un recul de 4 à 45 mois, normo-calcémiques. L'hypnosédation offre donc tous les mêmes avantages médicaux et socio-économiques que l'abord unilatéral sous anesthésie locale, sans cependant voir restreindre ses indications à un groupe de patients sélectionnés.

MOTS-CLÉS : Parathyroïdes. – Anesthésie.

1. Service de Chirurgie des Glandes Endocrines et de Transplantation (Pr M. Meurisse),
2. Service d'Anesthésiologie et de Réanimation (Pr M. Lamy),
Centre Hospitalier Universitaire, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, B-35 4000 LIÈGE (Belgique).

DEFECHEREUX Th., FAYMONVILLE M.É., JORIS J., HAMOIR É., MOSCATO A., MEURISSE M. – Endocrine surgery under hypnosis: a new surgical strategy in hyperparathyroidism. (In French).
Ann Chir, 1998, 52, n° 5, 439-443.

SUMMARY : The elective unilateral approach, sometimes under local anaesthesia, offers many advantages in terms of less invasive and faster surgical approach compared to the conventional surgery under general anaesthesia. Nevertheless this approach is restricted to patients unsuspected of multiglandular disease, free from thyroid disease and for whom localization studies are contributive. Surgery under hypnosédation offers the same advantages and provides the possibility of not only exploring the four glands but also of performing a partial thyroidectomy if needed. In our experience 21 patients underwent a cervicotomy under hypnosédation for primary hyperparathyroidism (HPT). No conversion to general anaesthesia was needed; mean operative time was 52 ± 16 min. In 17 cases, HPT was due to a single adenoma, in 3 cases to hyperplasia (among them a MEN-I case), and in one last case to a double adenoma. The four glands were identified in 85%. With a follow-up running from 4 to 45 months, all patients are cured. Hypnosédation offers the same medical and economic advantages than the unilateral access under local anaesthesia. Moreover indications are not restricted to selected patients.

KEY-WORDS : Hyperparathyroidism. – Parathyroidectomy. – Hypnoanesthesia.

Correspondance : Dr T. Defechereux, Service de Chirurgie Générale, Hôpital d'Adultes de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE Cedex 05.

Manuscrit reçu à la Rédaction le 30 décembre 1997.

V^e Congrès de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne, Nantes, juin 1997.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdisme primaire (HPT I) est une affection endocrinienne commune aussi fréquente que le diabète ou l'hyperthyroïdie. Les rapports variés d'incidence décrits dans la littérature relèvent essentiellement du fait que bon nombre de patients sont considérés comme « asymptomatiques ». On s'accorde aujourd'hui à admettre que l'incidence globale de l'affection est estimée à 25/100 000 dans la population générale, mais qu'elle est probablement de 1/1000 dans une population de donneurs de sang. Cette incidence pourrait même être de 1/680 dans une population hospitalière et de 1/500 chez les femmes âgées de plus de 45 ans [1]. La prévalence de l'hyperparathyroïdisme primaire chez la femme âgée pourrait atteindre 1% [1]. Il est aujourd'hui bien admis que l'hyperparathyroïdisme négligé, qu'il soit symptomatique ou non, réduit l'espérance de vie de ceux qui en sont porteurs de près de 10% et ce essentiellement en raison de complications d'ordre cardiovasculaire [1]. C'est dire l'importance d'une prise en charge thérapeutique définitive, en particulier chirurgicale, puisque celle-ci permet aux équipes spécialisées d'obtenir une guérison dans 93 à 98% des cas au prix d'une mortalité opératoire de 0,4% [2]. Les principaux échecs du traitement chirurgical relèvent de cas d'hyperparathyroïdisme persistant ou récurrent par défaut d'identification d'un adénome ou par méconnaissance d'une pathologie multiglandulaire. C'est dans l'espoir de réduire l'incidence de ces échecs opératoires que Cope [3] avait recommandé et érigé en dogme la nécessité d'une exploration complète de tout l'appareil parathyroïdien au cours d'une exploration chirurgicale minutieuse du cou sous anesthésie générale. Plus récemment, d'autres équipes, se basant sur la convergence d'un certain nombre d'arguments comme le fait que le substratum de l'hyperparathyroïdisme primaire était uni glandulaire dans près de 85% des cas [4-7] et que d'autre part l'imagerie pré-opératoire d'identification du tissu parathyroïdien ait fait de considérables progrès [8-11], proposèrent dès lors une approche beaucoup plus ciblée allant même jusqu'à proposer celle-ci sous anesthésie locale réduisant ainsi encore le risque de morbidité et mortalité inhérentes à l'anesthésie générale et aux atteintes viscérales de l'hyperparathyroïdisme primaire [1, 4, 6, 12, 13]. L'une et l'autre de ces approches affichent indiscutablement des avantages, mais également des inconvénients. Dans la première approche, le risque d'échec opératoire est faible mais nécessite, quel que soit le résultat de l'imagerie, le plus souvent d'ailleurs inutile, une dissection importante nécessitant une anesthésie générale, avec tous ses inconvénients en terme de morbidité, mortalité, durée d'hospitalisation, coût et retard de réinsertion socioprofessionnelle. A l'inverse, l'approche ciblée sous anesthésie locale

permet de réduire considérablement les coûts d'hospitalisation, d'assurer une reprise d'activités professionnelles précoces au prix d'une morbidité minimale. Cependant, cette approche ne s'adresse qu'à une catégorie de patients ciblés : ceux pour lesquels il y a forte présomption d'adénome unique et pour lesquels l'imagerie s'est révélée contributive pour orienter le geste chirurgical.

Devant cette dualité conceptuelle, nous nous sommes demandés s'il n'était pas possible, aujourd'hui, de développer une troisième approche qui assurerait la sommation de tous les avantages décrits dans les deux précédents, tout en réduisant les désavantages additionnés de l'une et l'autre. Ainsi, l'application de l'hypnosédation à la chirurgie endocrine cervicale telle que nous l'avons déjà rapportée en chirurgie thyroïdienne, permet de répondre à cet objectif [20].

PATIENTS ET MÉTHODES

■ Population étudiée

Nous rapportons notre expérience de 21 patients ayant bénéficié d'une exploration cervicale sous hypnosédation pour hyperparathyroïdie primaire. Cette approche leur fut proposée dès la première consultation de chirurgie des glandes endocrines sur la base de leurs motivations ou encore d'un état général préoccupant, en particulier chez les sujets les plus âgés. Certaines affections constituaient d'emblée une contre-indication à la technique comme les réactions allergiques aux anesthésiques locaux, la surdité. Le consentement étant le premier maillon du processus hypnotique, les patients qui manifestaient une trop grande psycholabilité, ne souhaitant par exemple « rien voir, ni rien entendre... » ont également été écartés. Tous les autres émettant le souhait de vivre l'expérience ont été ensuite questionnés et examinés en consultation par le médecin anesthésiste (MEF) responsable du programme d'hypnosédation qui les a instruits du déroulement du processus hypnotique.

Notre série comporte ainsi 16 sujets de sexe féminin et 5 de sexe masculin, d'un âge moyen de 64 ans (31-81 ans). Les dossiers de ces patients, établis par des confrères endocrinologues différents, contenaient des mises au point très diverses, en particulier en matière d'iconographie à visée localisatrice pré-opératoire. Aucune exploration complémentaire ne fut prescrite à la consultation de chirurgie des glandes endocrines. Seule fut réalisée au cours de cette dernière, un complément d'investigation échographique à l'aide d'une sonde 7,5 MHz. Cette exploration avait essentiellement pour but d'apprécier le parenchyme thyroïdien adjacent afin de préjuger d'une éventuelle difficulté opératoire complémentaire ou d'envisager

dans le temps de la parathyroïdectomie une chirurgie de réduction au niveau du corps thyroïde lorsque celle-ci s'avérait nécessaire en raison d'une dystrophie nodulaire importante.

■ Le processus hypnotique

Il s'inspire de l'école Ericksonienne, psychiatre américain, père de l'hypnose moderne (1901-1980). Le patient est d'abord invité à se détacher de son environnement, à réduire, par la fixation, son champ de conscience et à se concentrer sur son monde intérieur en fixant son esprit sur une seule perception à connotation positive. Un relatif isolement sensoriel est nécessaire à l'accomplissement de cette étape (diminution du volume sonore des alarmes et sonneries téléphoniques, conversation chuchotée entre médecins et infirmières...). Accaparé par lui-même, le patient entre dans un état modifié de la conscience qui lui permet d'accéder à sa mémoire et à ses apprentissages inconscients. La motivation, la collaboration active et la suggestion gouvernent le processus hypnotique. Cette dernière consiste en un message dont le contenu apporte moins que la forme qui lui est donnée. Le médecin anesthésiste utilise volontairement, sur un mode répétitif et monotone, un langage métaphorique dont le sens se prête à des interprétations multiples, dénouant la créativité de l'inconscient. Au cours de cette phase, s'installent des phénomènes d'ordre moteur (relâchement musculaire et immobilité) et sensoriels (élévation du seuil de la douleur) autorisant la réalisation du geste opératoire. Le patient, envahi par une sensation de détente profonde, reste conscient tout au long de l'acte chirurgical mais se dissocie de l'intervention en allant revivre dans sa mémoire des moments agréables. Au terme de l'intervention, sur injonction du médecin anesthésiste qui reprend une expression verbale normale, le patient est invité, en quelques secondes, à réintégrer l'état de conscience en adhérant à nouveau à l'environnement extérieur.

Tous les patients ont été admis, soit la veille, soit encore le matin même de l'intervention, à jeun, si celle-ci avait lieu en fin de matinée ou en début d'après-midi. Afin de s'assurer de leur parfaite collaboration, ils n'ont reçu qu'une prémédication minimale (alprazolam 0,25 mg) à l'appel au bloc opératoire. Avant la phase d'induction, une perfusion intraveineuse est placée en vue d'une sédation minimale d'appoint associant midazolam et chlorhydrate d'alfentanil. Nous appelons cette technique de support psychologique : « hypnosédation ».

■ L'intervention chirurgicale

Après induction de l'hypnose, la tête du patient est portée en hyper-extension par un billot roulé sous les

épaules. Le tracé de l'incision est préalablement infiltré par un mélange de prilocaïne et bupivacaine adrénalinée à 1:200 000. La cervicotomie est menée de manière classique sans section des muscles préthyroïdiens. Les quatre glandes parathyroïdes sont exposées au cours d'une dissection bilatérale, en explorant suivant le besoin leur gîte anatomique, normal, ou les sites de migration ectopiques. Tout au long de l'intervention, le patient est invité à manifester un éventuel inconfort par un signe convenu auparavant (grimace, clignement des paupières...). L'aire opératoire plus sensible est alors infiltrée par le même mélange d'anesthésique local. Comme en chirurgie cervicale sous anesthésie générale, le site opératoire n'est pas drainé. Le patient séjourne ensuite une à deux heures en salle de réveil, puis regagne l'unité de soins banalisés. Il peut alors se déplacer d'emblée et se nourrir après récupération intégrale de la sensibilité pharyngo-laryngée. Il quitte le service le lendemain de l'intervention après un contrôle de la calcémie.

RÉSULTATS

Aucune conversion en anesthésie générale pour raisons médicales ou inconfort du patient ne fut nécessaire. La durée opératoire moyenne fut de 52 ± 16 minutes. La dose d'anesthésique locale requise est inférieure à 35 ml, dont 20 dévolus à l'infiltration du tracé de l'incision et de la zone de large décollement de la berge supérieure de la cervicotomie en avant du plan des muscles préthyroïdiens. La sédation intraveineuse d'appoint est minimale (midazolam: $2,6 \pm 1,3$ mg, alfentanil: $499,5 \pm 266$ µg). Dans 85 % des cas, les quatre glandes furent visualisées. Dix sept patients étaient porteurs d'un adénome unique, trois autres, d'une hyperplasie diffuse avec résection d'au moins trois glandes, dont un cas de NEM-1 ; un dernier patient présentait un adénome double. Le poids moyen des adénomes réséqués était de 345 mg (110-842 mg). Chez un patient, une lobectomie thyroïdienne a été réalisée dans le temps de l'exploration cervicale. La durée moyenne du séjour hospitalier fut de 51 ± 16 heures.

La mortalité est nulle. En terme de morbidité, nous avons déploré une parésie récurrentielle transitoire. Avec un recul allant de 4 à 45 mois, tous nos cas sont actuellement normo-calcémiques.

DISCUSSION

Depuis la première parathyroïdectomie réalisée à Vienne, par Félix Mandl, en juillet 1925, un nombre sans cesse croissant de cas d'hyperparathyroïdisme

est diagnostiqué, correspondant dans leur substratum organique, à autant de variétés anatomo-pathologiques, parmi lesquelles la pathologie multiglandulaire (hyperplasie et adénomes multiples) détient une place non négligeable [14]. L'objectif du traitement chirurgical consiste, au travers de l'identification et de la résection du seul tissu hypersécrétant, à rétablir un état de normo-calcémie, si possible au cours d'une seule intervention. C'est à ce titre que l'exploration complète du cou s'est vue rapidement érigée en dogme de la chirurgie de l'hyperparathyroïdie [3, 15]. Cette approche s'est vue objecter son caractère relativement invasif, surtout lorsqu'une biopsie de chacune des glandes macroscopiquement normales était préconisée parallèlement à la résection de l'adénome. Au fil du temps, ses principes se sont cependant affinés : conduite sous anesthésie générale, l'intervention impose une révision bilatérale du cou, pour identifier au moins quatre glandes et ne réséquer que celle(s) macroscopiquement pathologiques. Cette exploration systématique a permis de remplacer avantageusement toutes techniques d'imagerie pré-opératoire, parfois coûteuses, de sensibilité relativement faible et dont la prescription n'est idéalement plus réservée qu'aux seuls patients ayant déjà subi une cervicotomie antérieure, pour affection thyroïdienne ou parathyroïdienne [2]. Dans les mains de chirurgiens expérimentés, cette approche offre un taux de succès de 95 à 98 % dans la prise en charge thérapeutique de la population globale des patients hyperparathyroïdiens, toutes étiologies confondues [2].

A la fin des années 1970, s'est progressivement dégagé le concept d'une chirurgie plus ciblée : l'abord unilatéral [16]. Ses avantages théoriques incluaient une réduction du temps opératoire et un moindre risque de traumatisme du récurrent et des autres glandes parathyroïdes [17]. La légitimité de cette approche reposait aussi, pour ses défenseurs, sur le substratum uni glandulaire dans près de 85 % des cas d'hyperparathyroïdie [4-7]. La stratégie développée est fonction du recours ou non à l'imagerie pré-opératoire. Certaines équipes ne l'utilisent pas et choisissent « au hasard » un côté du cou pour exploration initiale. S'ils y trouvent une glande anormale et une autre normale, la glande pathologique est présumée être l'adénome unique et l'autre côté n'est pas exploré. Le côté controlatéral à l'exploration initiale est abordé au cours de découverte de deux glandes normales, deux glandes anormales ou d'une seule glande au niveau du premier côté [7]. Cette approche expose bien sûr à des échecs en cas d'adénomes doubles ou d'hyperplasie asymétrique. Or, ce sont surtout les personnes les plus âgées, lesquelles bénéficieraient précisément le plus d'une chirurgie moins invasive, qui présentent l'incidence la plus élevée d'adénomes doubles (9 % des cas au-delà de 60 ans) [18] et donc un risque majoré d'hyperparathyroïdisme persistant après abord unila-

téral. Par ailleurs, la validité de l'approche suppose aussi la possibilité de différencier un adénome d'une hyperplasie en présence d'une glande anormale, ce qui n'est pas toujours aisé, ni assuré de manière péremptoire par l'appréciation macroscopique. Afin de minimiser les risques d'échecs, d'autres équipes ont proposé, au contraire, la réalisation systématique d'explorations pré-opératoires non invasives [6] comme l'ultrasonographie ou la scintigraphie au ^{99m}Tc-MIBI afin de latéraliser d'emblée la zone d'exploration, le suivi per-opératoire de la 1-84PTH, permettant en outre de s'assurer de la radicalité de l'exérèse [4].

Les coûts de telles stratégies sont-ils justifiés par les bénéfices potentiels d'une supposée réduction du temps opératoire et du risque récurrentiel et parathyroïdien. N.W. Thompson a affirmé dans les commentaires d'un article qu'il ne fallait pas plus de 12 minutes pour une exploration controlatérale lorsqu'une glande pathologique et une autre normale, avaient été trouvées du premier côté [5]. Par ailleurs, dans une étude prospective récente, Ryan rapporte une incidence de complications de 0 % après parathyroïdectomie, que l'abord ait été uni- ou bilatéral [19].

Un concept nouveau a encore été introduit par Chapuis [4], proposant la réalisation d'abord unilatéral sous anesthésie locale, ce qui réduit encore les coûts d'hospitalisation, les risques inhérents à l'anesthésie générale, en particulier chez les patients plus âgés encore fragilisés par l'hyperparathyroïdisme, et autorise une réinsertion socioprofessionnelle plus précoce des sujets plus jeunes. Cependant, cette approche séduisante n'intéresse que les patients non suspects de pathologie multiglandulaire, pour lesquels l'imagerie est contributive et chez lesquels aucun autre geste associé, en particulier thyroïdien, n'est envisagé. En réponse à ces critères, seuls 45 % des patients de la série de Chapuis ont été éligibles pour un abord unilatéral sous anesthésie locale.

Depuis 1994, nous avons développé un programme de prise en charge thérapeutique des affections endocriniennes cervicales sous hypnosédation. Les principes détaillés ont été rapportés ailleurs [20]. Cette approche nous a permis la réalisation quotidienne de thyroïdectomies, y compris lorsqu'il s'agissait de gestes majeurs comme une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire pour cancers thyroïdiens différenciés. L'exposition large et aisée du cou, combinée aux avantages d'une chirurgie sous anesthésie locale, nous a convaincus de son application à la chirurgie parathyroïdienne. Cette approche originale combine en effet les avantages de l'exploration bilatérale (faible risque de méconnaissance d'une pathologie multiglandulaire, absence de sélection des patients atteints d'hyperparathyroïdisme, absence de nécessité d'imagerie pré-opératoire) et de l'abord unilatéral sous anesthésie locale (hospitalisation réduite, moindre risque

général chez les sujets âgés, réinsertion socioprofessionnelle précoce) tout en réduisant significativement les désavantages de l'une ou l'autre méthode. Le confort du patient est optimal, largement supérieur à celui enregistré sous simple anesthésie locale ou sédation intraveineuse [21]. La méthode est applicable sans restriction, sans recourir à des tests d'hypnotisabilité. Le confort chirurgical est autant, sinon meilleur, que sous anesthésie générale. Le contrôle du saignement est plus aisé en raison de l'utilisation d'adrénaline mêlée à la solution d'anesthésique local, du meilleur contrôle du tonus sympathique du patient et l'absence des effets délétères liés à l'augmentation de la pression veineuse sous ventilation contrôlée [20]. La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série est de 51 ± 16 heures. Cette durée peut paraître plus longue que celle rapportée dans les séries d'abord unilatéraux, en particulier sous anesthésie locale [4]. Elle s'explique en partie par un souhait de convenance personnelle exprimé par les patients les plus âgés, tandis que les plus jeunes se voyaient imposer un séjour minimum de deux nuits pour répondre aux closes de certains contrats assurances-hospitalisation.

CONCLUSION

L'hypnose nous apparaît aujourd'hui comme une approche de choix du traitement de l'hyperparathyroïdie. Par rapport aux stratégies conventionnelles faisant appel aux abordages bilatéraux ou unilatéraux sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale, elle offre, outre la possibilité d'une guérison complète, une augmentation du confort péri-opératoire, une diminution du stress physiologique de l'intervention, une réinsertion sociale et professionnelle plus rapide. Elle diminue par là les coûts des soins de santé. Au plan chirurgical, l'hypnosédation permet d'éviter le piège des pathologies multiglandulaires et dispense du recours à une imagerie coûteuse. Elle autorise enfin la réalisation d'un geste de réduction parenchymateuse thyroïdienne associée. A nos yeux, il s'agit d'une des meilleures indications de l'application de l'hypnosédation en chirurgie endocrinienne cervicale. Nous la proposons désormais systématiquement à tout patient devant bénéficier d'une cervicotomie exploratrice pour hyperparathyroïdisme.

RÉFÉRENCES

1. KHAN A. – Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management. *End Pract* 1997; 31: 22-26.
2. BARBIER J., HENRY J.F. – L'hyperparathyroïdisme primaire. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport du 93^e Congrès Français de Chirurgie. Paris, Springer-Verlag, 1991.
3. COPE O. – Hyperparathyroidism: diagnosis and management. *Am Surg* 1960; 99: 394-403.
4. CHAPUIS Y., RICHARD B., FULLA Y., BONNICHON Ph. – Chirurgie de l'hyperparathyroïdisme primaire: une alternative à la chirurgie traditionnelle. *Lyon Chir* 1996; 92: 375-380.
5. LUCAS R.J., WELSH, GLOVER L. – Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1990; 125: 982-985.
6. RUSSEL C., LAIRD J., FERGUSON R. – Scan-directed unilateral cervical exploration for parathyroid adenoma: a legitimate approach? *World J Surg* 1990; 14: 406-409.
7. TIBBLIN S., BONDESON A.G., LJUNGBERG O. – Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-252.
8. ARKLES B.L., JONES T., HICKS J., DE LUISE M., CHOU S.T. – Impact of complementary parathyroid scintigraphy and ultrasonography on the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1996; 120: 845-851.
9. BRADFORD K.M., MERREL R., KINDER B. – Localisation studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995; 73: 483-497.
10. CAIXAS A., BERNA L. et al. – Efficacy of preoperative diagnostic imaging localisation of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 121: 535-541.
11. GOFRIT O.N., LEBENSART P.D., PIKARSKY A., LACKSTEIN D., GROSS D.J., SHILONI E. – High resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localisation of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. *World J Surg* 1997; 21: 287-291.
12. CASAS R.J., WELSH R.J., GLOVER J.L. – Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1990; 125: 982-985.
13. ROE M., BURNS P., GRAHAM D., BROCK W.B., RUSSEL W.L. – Cost-effectiveness of preoperative localisation studies in primary hyperparathyroid disease. *Ann Surg* 1994; 219: 582-586.
14. PROYE C., CARNAILLE B., BIZARD J.P., QUEVREUX J.L., LECOMTE-HOUCKE M. – Multiglandular disease in seemingly sporadic primary hyperparathyroidism revisited: where are we in the early 1990s? A plea against unilateral parathyroid exploration. *Surgery* 1992; 112: 1118-1122.
15. LEVIN K.E., CLARK O.H. – The reasons for failure in parathyroid operation. *Arch Surg* 1990; 121: 982-985.
16. ROTH S.I., WANG C.A., POTTS J.T. Jr. – The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Path* 1975; 6: 645-648.
17. WEI J., BURKE G. – Analysis of savings in operative time for primary hyperparathyroidism using localization with technetium 99m sestamibi scan. *Am J Surg* 1995; 170: 488-491.
18. TEZELMAN S., SHEN W., SIPERSTEIN A.E. – Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patient with double adenoma. *Surgery* 1995; 118: 1115-1120.
19. RYAN J.A., LEE F. – Effectiveness and safety of 100 consecutive parathyroidectomies. *Am J Surg* 1997; 173: 441-444.
20. MEURISSE M., FAYMONVILLE M.E., JORIS J., NGUYEN DANG D., DEFECHEREUX T., HAMOIR E. – Chirurgie endocrinienne sous hypnose, de la fiction à l'application clinique quotidienne. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 494-501.
21. FAYMONVILLE M.E., FISETTE J., MAMBOURG Ph., ROEDIGER L., JORIS J., LAMY M. – Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Regional Anesthesiol* 1995; 20: 145-151.

Bilateral neck exploration under hypnosedation

*M. Meurisse, E. Hamoir, Th. Defechereux, L. Gollogly, O. Detry, A. Postal,
J. Joris, M.E. Faymonville*

Annals of Surgery 229 (3) : 401-408, 1999

Bilateral Neck Exploration Under Hypnosedation A New Standard of Care in Primary Hyperparathyroidism?

Michel Meurisse, MD, PhD,* Etienne Hamoir, MD, PhD,* Thierry Defechereux, MD,* Laragh Gollooly, MD,* Olivier Derry, MD,*
Alain Postal, MD,* Jean Joris, MD, PhD,† and Marie Elisabeth Faymonville, MD, PhD†

From the *Department of Surgery, Division of Endocrine Surgery, and the †Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Liège, Liège, Belgium

Objective

The authors review their experience with initial bilateral neck exploration under local anesthesia and hypnosedation for primary hyperparathyroidism. Efficacy, safety, and cost effectiveness of this new approach are examined.

Background

Standard bilateral parathyroid exploration under general anesthesia is associated with significant risk, especially in an elderly population. Image-guided unilateral approaches, although theoretically less invasive, expose patients to the potential risk of missing multiple adenomas or asymmetric hyperplasia. Initial bilateral neck exploration under hypnosedation may maximize the strengths of both approaches while minimizing their weaknesses.

Methods

In a consecutive series of 121 initial cervicotomies for primary hyperparathyroidism performed between 1995 and 1997, 31 patients were selected on the basis of their own request to undergo a conventional bilateral neck exploration under local anesthesia and hypnosedation. Neither preoperative testing of hypnotic susceptibility nor expensive localization studies were done. A hypnotic state (immobility, subjective well-being, and increased pain thresholds) was induced within 10 minutes; restoration of a fully conscious state was obtained within several seconds. Patient comfort and quiet surgical conditions

were ensured by local anesthesia of the collar incision and minimal intravenous sedation titrated throughout surgery. Both peri- and postoperative records were examined to assess the safety and efficacy of this new approach.

Results

No conversion to general anesthesia was needed. No complications were observed. All the patients were cured with a mean follow-up of 18 ± 12 months. Mean operating time was <1 hour. Four glands were identified in 84% of cases, three glands in 9.7%. Adenomas were found in 26 cases; among these, 6 were ectopic. Hyperplasia, requiring subtotal parathyroidectomy and transcervical thymectomy, was found in five cases (16.1%), all of which had gone undetected by localization studies when requested by the referring physicians. Concomitant thyroid lobectomy was performed in four cases. Patient comfort and recovery and surgical conditions were evaluated on visual analog scales as excellent. Postoperative analgesic consumption was minimal. Mean length of hospital stay was 1.5 ± 0.5 days.

Conclusions

Initial bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism can be performed safely, efficiently, and cost-effectively under hypnosedation, which may therefore be proposed as a new standard of care.

The main aim of surgery in primary hyperparathyroidism is to maintain normocalcemia after adequate removal of the abnormal parathyroid tissue at the initial operation. The cost and risk of unsuccessful surgery are very significant.¹

Correspondence: Michel Meurisse, MD, PhD, Service de Chirurgie des Glandes Endocrines, B35, Centre Hospitalier Universitaire, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium.
Accepted for publication September 17, 1998.

Therefore, the best surgical approach should result in the highest rate of cure, the lowest complication rate, and minimal financial and socioeconomic consequences. Many procedures have been described to reach these goals, but to date none has been able to maximize all the advantages of a given procedure without avoiding many of the consequent disadvantages. Bilateral neck exploration has been considered as the standard because it avoids missing ectopic, supernumerary, or multiple abnormal glands, without re-

quiring routine expensive preoperative localization.²⁻⁴ Nevertheless, this conventional "four-gland exploration" requires general anesthesia, with its associated risks.

A more selective approach, especially when performed under local anesthesia, is theoretically less invasive but requires costly pre- or intraoperative procedures to localize the abnormal parathyroid tissue and to confirm its removal.⁵⁻⁹ Moreover, patients are generally selected for a unilateral procedure on the basis of parathyroid imaging. In addition, patients with obvious multiglandular disease or with indications for additional procedures such as removal of thyroid nodules are generally excluded. Therefore, what is currently the best surgical approach for primary hyperparathyroidism? Any such approach must be appropriate for a diverse and nonselected population, provide high patient satisfaction and surgical comfort, and maximize cure rates while minimizing cost and complications. This study was designed to test the hypothesis that parathyroid surgery under hypnosis and minimal conscious intravenous sedation (hypnosédation) could fulfill all these requirements.

PATIENTS AND METHODS

Study Population

Since 1992, hypnosis has been employed as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery at Sart Tilman University Hospital in Liège, Belgium. After a successful experience of >1000 procedures under hypnosédation, we decided in early 1995 to apply hypnosédation in endocrine cervical surgery, particularly that performed for primary hyperparathyroidism.¹⁰⁻¹³ All patients seen at our endocrine surgical clinic with primary hyperparathyroidism were given information concerning hypnosis and conscious intravenous sedation and were asked to consider this option as an alternative to general anesthesia. Deafness, severe psychiatric diseases, and allergies to local anesthetics were considered to be contraindications. Informed consent was the first requirement for inclusion. Of the 121 patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism between January 1995 and December 1997, 31 agreed to hypnosédation and were interviewed, examined, and informed by the anesthesiologists in charge of the project (MEF and JJ). No preoperative testing of hypnotic susceptibility was done. Our series included 22 women (mean age 63.6 years [range 25 to 81]) and 9 men (mean age 59.4 years [range 35 to 85]). At the time of surgery, 11 patients were older than 75 years of age; among these, 3 were older than 81 years of age. None of them had had previous neck exploration.

Preoperative Evaluation

Mean preoperative total calcium and intact parathyroid hormone (PTH) serum levels were respectively 2.84 ± 0.25 mMol/l (range 2.38 to 3.40; normal values 2.15 to 2.55) and

203 ± 235 pg/ml (range 58 to 1096; reference 12 to 65). In 14 patients, hypercalcemia was incidentally discovered by routine biochemical screening. In 17, bone disease (9 cases), fatigue, mental impairment, or psychiatric disturbances (4 cases), nephrolithiasis (3 cases, including 2 cases of normocalcemic hyperparathyroidism), and pancreatitis (1 case) led to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. High-resolution ultrasonography (Logiq 400 MD, General Electric, 7.5 MHz 739 L probe) was routinely performed by the three endocrine surgeons (MM, EH, TD) at the time of the first endocrine surgical visit; no additional localization studies were requested. Nevertheless, the majority of the patients had already undergone various localization studies, mostly prescribed by the referring endocrinologists and physicians—sestamibi/technetium-99m scintigraphy in 19 cases, computed tomography in 9 cases, 18-FDG PET scan in 3 cases, and invasive selective venous sampling for PTH in 2 cases.

Patient Admission

Patients scheduled for surgery in the morning were admitted the day before surgery; those scheduled for surgery in the afternoon were admitted fasting on the morning of the operation. Premedication consisted of 0.5 mg oral alprazolam. Before induction of hypnosédation, intravenous access was established to allow titrated administration of anxiolytics (midazolam) and analgesics (alfentanil). Doses were titrated throughout surgery to maintain conscious sedation, to provide patient comfort, and to facilitate quiet surgical conditions. Blood pressure, heart and respiratory rates, and arterial oxygen saturation were monitored noninvasively and recorded during surgery using a Datex AS/3 monitor (Helsinki, Finland).

Hypnotic Induction

Hypnosis, a naturally occurring state, was induced using a permissive approach as described by Milton Erickson, an American psychiatrist.^{14,15} The patient places himself or herself in this state. As previously described, the anesthesiologist creates conditions that allow the patient to reach this specific state.¹⁰⁻¹² Hypnotic state was induced by eye fixation and progressive muscle relaxation. The patient was invited to focus his or her attention on a single, freely chosen memory with positive connotations, which helped both to detach from ambient reality and to concentrate on his or her inner self. The anesthesiologist continually gave permissive and indirect suggestions of well-being to maintain the hypnotic process. The exact words and details of the induction technique and specific suggestions during the course of induction varied depending on the anesthesiologists' observations of patient behavior and their judgment of the patient's needs. The content of the message was less important than the way it was delivered. A monotonous voice was used, with intentional use of repetitive meta-

phoric language. A moderate degree of sensory isolation was necessary to accomplish this, provided in part by reducing the activity level in the operating room, eliminating unnecessary conversation, and reducing the volume levels of equipment-related alarms. With onset of the hypnotic state, patients appeared immobile and relaxed, with slow roving eye movements intermingled with ocular saccades; a respiratory and heart rate decrease was frequently observed. The patient remained conscious and felt listless but experienced intense subjective well-being. As shown in volunteers, the hypnotic state is a particular cerebral waking state where the subject, seemingly somnolent, experiences a vivid, multimodal, coherent memory-based mental imagery that invades and fills his or her consciousness.¹⁶ These changes allow surgery to proceed. At the end of the operation, the anesthesiologist (using a normal speaking voice) invites the patient to reestablish contact with the outside world. This serves to restore a fully conscious state within several seconds.

Surgical Procedure

When the patient was thought to be at an adequate trance level (± 10 minutes) with slow eye movements, the head was gently hyperextended. The line of a 5- to 6-cm symmetric collar incision, in a natural skin crease, was infiltrated with a mixture of prilocaine 1% with adrenaline (1:200,000) and bupivacaine 0.5%. The cranial skin-platysma flap was dissected rostrally to the notch of the thyroid cartilage and maintained by stay sutures. The flap was dissected caudally to the suprasternal notch. A bilateral neck exploration was then performed, without section of the strap muscles. Generous medial retraction of the thyroid lobes provided adequate exposure. This is essentially the same technique as routinely used for parathyroid exploration under general anesthesia. All four glands were explored. The recurrent laryngeal nerve was not exposed routinely. During the procedure, the patient was reminded to mention any discomfort using a prearranged signal (wink, grimace). When required, the operative site was re-infiltrated using the same mixture of local anesthetics. No drains were left in place at the end of the procedure, and the skin was closed intradermally.

Postoperative Phase

As with general anesthesia, postoperative analgesia consisted of 2 g propacetamol (a precursor of paracetamol; 2 g propacetamol = 1 g paracetamol [acetaminophen in the United States]) given intravenously and 40 mg tenoxicam given intramuscularly. After a brief stay (60 minutes) in the postanesthesia care unit, the patient was transferred to the ward, where 500 mg paracetamol plus 30 mg codeine phosphate was given orally at the patient's request every 6 hours. The patient was allowed to ambulate immediately. Oral intake was also permitted. The patient was discharged from

the hospital early in the morning after surgery, which permitted overnight surveillance of the surgical site for the development of hematoma. Before discharge, flexible fiberoptic laryngoscopy was prescribed in case of voice change, and two consecutive measurements of serum calcium were obtained. Patients had an initial follow-up visit at the outpatient clinic 10 days after the procedure, during which the routine serum calcium level and immunoradiometric PTH assays, when required, were monitored.

Method of Evaluation

For each patient, the following parameters were recorded:

- Duration of the surgical procedure
- Requirements for local anesthesia and intravenous sedation
- Operative findings (uni- or multiglandular disease, location of abnormal parathyroid tissue, associated procedures)
- Weight and size of specimen
- Blood loss (estimated by weighing sponges)
- Incidence and nature of complications
- Duration of hospital stay.

Postoperative pain and patient satisfaction were assessed using a 10-point visual analog scale (VAS) (0 = no pain at all; 10 = intractable pain).^{17,18} Operative surgical conditions were also rated by the surgeons on a same VAS scale (0 = poor conditions; 10 = excellent conditions). Analgesic consumption was recorded for the first postoperative day. For all patients younger than age 60, time to full return to social or professional activity was noted.

Statistical Evaluation

Statistical calculations were performed using the SPSS for Windows, release 7.0 software package. Results are expressed as mean \pm standard deviation.

RESULTS

General Results

All the patients but one in this series are alive. A normocalcemic 81-year-old patient died from myocardial infarction in the third postoperative month. All the patients are currently normocalcemic and considered cured, with a mean follow-up of 18.1 ± 12.6 months. As the anesthesiologists and endocrine surgeons gained experience and the patients' apprehension concerning hypnosis decreased, the yearly proportion of patients operated on under hypnosis for primary hyperparathyroidism increased from 17.5% in 1995 to 42.5% in 1997.

Table 1. ACCURACY OF PREOPERATIVE LOCALIZATION STUDIES IN 31 PATIENTS OPERATED ON FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM UNDER HYPNOSEDATION

Localization Studies	# of Examinations	True Positive	False Negative	False Positive
High-resolution ultrasonography	25	12 (48%)	11 (44%)	2 (8%)
Sestamibi technetium-99m scintigraphy	19	9 (47.4%)	9 (47.4%)	1 (5.2%)
Computed tomography	9	1 (11.1%)	7 (77.8%)	1 (11.1%)
18 FDG PET scan	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)

Operative Data

No conversion to general anesthesia was needed. All procedures were completed as initially planned with a mean operative time of 55 ± 17 minutes. Four parathyroid glands were identified in 26 cases (83.9%), three glands in 3 cases (9.7%), and only two glands in 2 cases (6.4%). In these two cases, which involved the two oldest patients in the series (81 and 85 years old) and the two largest adenomas (30 and 45 mm), a limited exploration of the neck was carried out because of positional discomfort related to cervical hyperextension. Cervical exploration was terminated after identification of the adenoma and at least one normal parathyroid gland. A single adenoma was found in 26 cases (83.9%). Adenomas were developed from the right and left upper glands in 10 and 5 cases respectively; right and left lower glands were involved in 5 cases each. In four cases arising from upper glands, the adenoma was found in the paraesophageal space in the superoposterior mediastinum; two adenomas involving the lower glands were found within the thymic tongue behind the clavicle. Multiglandular disease was observed in five patients (16.1%), in whom subtotal parathyroidectomy and transcervical thymectomy were performed. The mean weight and mean maximal size of the specimens were 1600 ± 1900 mg (range 230 to 8400 mg) and 18.8 ± 8.6 mm (range 8 to 45 mm), respectively. In four patients, a simultaneous thyroid lobectomy was performed for a cold nodule diagnosed before surgery. Mean operative bleeding, estimated by the weight of the sponges, was 18.6 ± 5.7 ml.

The mean dose of local anesthetic was 43.2 ± 11 ml, of which 30 ml was injected along the incision and into the plane of the strap muscles while raising the subplatysmal flap. Subsequent injections were used if required for discomfort. This was occasionally necessary for the dissection near the superior pole of the thyroid while locating the superior laryngeal nerve. The use of intravenous medication was minimal (2.4 ± 0.8 mg midazolam and 526 ± 191 μ g alfentanil). All patients remained conscious and in contact with the anesthesiologist throughout surgery.

Preoperative Localization Studies

Table 1 summarizes the accuracy of each preoperative localization study. These explorations were unable to detect

multiglandular disease before surgery. Indeed, both false-negative (*i.e.*, one gland identified, in the presence of multiglandular disease) and false-positive (multiple hot spots during sestamibi technetium-99m scintigraphy in the presence of thyroid nodules and single parathyroid adenoma) results were obtained.

Surgical Complications

No surgical or general complications were observed in this series. Four patients had transient, asymptomatic, and moderate postoperative hypocalcemia detected on routine testing. In these cases, hypocalcemia was related to a "bone hunger" phenomenon, as confirmed by concomitant relatively high serum levels of PTH.

Hospital Stay

The average length of hospital stay was 1.5 ± 0.5 days, despite the fact that in elderly patients the duration of hospital stay might be influenced by problems unrelated to the parathyroid disease or elective surgery. Moreover, when stratifying the patients according to the date of their operation, the length of hospital stay progressively decreased from 1.9 ± 0.5 days in 1995 to 1.0 ± 0.4 day in 1997.

Patient Comfort

Postoperative pain, estimated using a 10-point visual analog scale, during the first postoperative day was 1.8 ± 1.7 . Paracetamol consumption on day 1 was 792 ± 558 mg. All patients having hypnosis reported altered perception of time during the operation, which most estimated as lasting approximately 15 to 20 minutes. All had subjectively pleasant experiences, involving recollection of past events, and none regretted choosing this technique. All would request the same management again, if necessary. Patient satisfaction also scored highly when expressed on a 10-point visual analog scale (9.3 ± 1.3 , with 0 representing the worst evaluation and 10 the best).

Surgical Conditions

Evaluation by the surgeons of operative conditions using visual analog scales revealed high degrees of satisfaction

(8.9 ± 0.6). Patient positioning was identical to that under general anesthesia, whereas infiltration of the site with an adrenaline-containing local anesthetic possibly reduced bleeding. During the hypnotic trance, the degree of muscle relaxation was similar to that seen with the use of muscle relaxants. Traction on the muscles did not appear to cause discomfort, and the heart rate remained stable even during potentially painful maneuvers. It was also useful to be able to speak with the patient during some difficult dissections of the recurrent laryngeal nerve. Instances of sudden coughing or movement were exceptional. On the contrary, immobility and detachment may be so intense that the patient needed to be reminded occasionally to swallow, so as to avoid airway obstruction with accumulated secretions.

Return to Work and Activities

It is generally assumed by Belgian Social Security that after conventional parathyroid surgery under general anesthesia, patients return to work after a 4- to 6-week period of convalescence. After hypnosis, patients reported a fatigue score on day 10 of 1.7 ± 2.0 (0 = no fatigue at all; 10 = extreme fatigability, bed rest required). For the professionally active patients in this series, full return to activities was accomplished after 12 ± 10 days.

DISCUSSION

Hypnosis in many forms has been reported and practiced for millennia and was secondarily promoted at the turn of the 19th century by several authors in the clinical arena. The beneficial effects of hypnosis on patients undergoing major surgery have been previously described in clinically and scientifically relevant literature.^{10,11,19-23} However, hypnosis remains included in some complementary medicine techniques that have been slow to gain support among allopathic practitioners. This may be caused by its reliance on patient cooperation, a high potential for patient and investigator bias, the lack of appropriate controls, and perceived variation in patient sensitivity. These reasons explain why the medical community has been slow to endorse or use these procedures more regularly.

Nevertheless, although each hypnotic technique has limitations, it is difficult to negate the overall beneficial outcomes that have been widely reported. The details of particular techniques have been extensively reviewed in a statistical metaanalysis of 34 controlled-outcome studies conducted by Mumford et al.²² More recent reviews have concluded that preoperative hypnosis can significantly shorten the convalescent period, promote physical recovery, aid the emotional response of patients after surgery, and produce dramatic cost savings.²⁴⁻²⁸ Most recent prospective, randomized, controlled studies have definitively confirmed that the combination of current medical practices with complementary techniques such as hypnosis results in both medical and psychological benefits to patients.^{10,29}

In our experience, hypnosis has been used in the pre- and postoperative period, but its greatest value is in intraoperative use as an alternative to general anesthesia.¹⁰⁻¹³ Because of excellent results in the use of hypnosis in plastic surgery, we considered applying the same strategy in cervical endocrine surgery as a possible means of improving the cost/benefit ratio of these procedures, which are usually performed under general anesthesia. In particular, there is currently no consensus as to the best surgical strategy in primary hyperparathyroidism. There is no protocol that combines the undeniable advantages of the available approaches without entailing prohibitive risk or expense. The present study was designed to test the possibility that bilateral exploration under hypnosis may constitute the best current management of primary hyperparathyroidism.

Once a correct diagnosis of hyperparathyroidism has been established, bilateral neck exploration and visualization of all four parathyroid glands has long been considered the procedure of choice for definitive cure because it decreases the risk of missing supernumerary glands or multiple adenoma while avoiding the need for expensive preoperative localization.²⁻⁴ Indeed, when performed expertly, it is an operation that can be applied to a nonselected population of patients with a success rate >95% and negligible complications.³

In this series, bilateral exploration under hypnosis resulted in a 100% cure rate with no complications. The major argument for unilateral exploration is that it is a less invasive procedure. This seems unjustified in light of the fact that complications related to the extent of the dissection (particularly nerve or parathyroid injury) are no greater with a bilateral approach (about 1%).³ Therefore, the determination of the most appropriate surgical management should not be decided on the extent of the dissection alone, but with consideration of all the parameters that influence cost and efficacy—preoperative evaluation, rate of cure and complications, patient comfort, operative time, duration of hospitalization, and recovery.

In the standard bilateral approach, length of hospitalization remains probably the most negative economic factor because of the widespread use of general anesthesia. These costs may be partially balanced by the absence of preoperative localization studies. However, general anesthesia involves nonnegligible risk, particularly in elderly patients with associated medical conditions, and certainly influences the timing of hospital discharge.^{30,31} Because primary hyperparathyroidism concerns an increasing population of elderly patients, avoiding general anesthesia while providing identical surgical conditions should be considered significant progress.

The technique of hypnosis we used in this series may be widely applied. All patients with primary hyperparathyroidism responded well to hypnosis, regardless of age or the pathologic substratum of their disease. There is no need for preoperative testing of hypnotic susceptibility or patient training sessions. The major prerequisite is in-

formed consent. In our center, this consent and indeed requests for the procedure increase yearly as the confidence of the general population and medical community increases.

The mean hospital stay in 1997 was 1 day, and the latest patients in this series were considered in a true outpatient setting.

The literature shows that most unilateral neck explorations were initially conducted under general anesthesia.^{9,32,33} This approach requires expensive attempts to localize the adenoma before surgery and strict preselection of patients. Its only putative benefit is a reduction of the 1% morbidity rate associated with bilateral exploration. Moreover, Duh et al³⁴ demonstrated that only 62% of the patients with intention to treat by unilateral approach would effectively undergo unilateral exploration if a localization study with a sensitivity of 80% were used before surgery. Some proponents of unilateral exploration have reported procedures conducted under local anesthesia, reducing the incidence of potential hazards in medically compromised patients.^{6-8,35,36} Nevertheless, for such procedures, it is especially important to localize a single adenoma before surgery and to confirm during surgery that the resection has been adequate. If noninvasive localization is performed, the results of at least two tests should agree because of the high incidence of false-positive results.³⁷

If the results of preoperative high-resolution ultrasonography had been used for selection in the patients in our present series, only 56% would have been eligible for an unilateral approach under local anesthesia, as described by Chapuis et al.^{6,7} On the contrary, under hypnosedation and without any need for preoperative localization, all our patients were cured, despite intraoperative finding of multiglandular disease in 16% of cases, an incidence corroborated elsewhere.³⁴ Moreover, during focused operation in the selected subpopulation reported by Chapuis et al,^{6,7} cure of primary hyperparathyroidism was confirmed by expensive intraoperative monitoring of 1-84 PTH levels in 90% of the patients. The remaining 10% were followed by long-term medical treatment or definitively cured by bilateral exploration under general anesthesia.

Norman and Chheda⁸ recently reported a more attractive minimally invasive operation under local anesthesia, facilitated by intraoperative nuclear mapping by sestamibi scanning using a handheld gamma detector placed into the tissues. Nevertheless, this procedure remains questionable because of radiation exposure, potential false-positive results from nodular thyroid disease, and cost effectiveness. In addition, because of the need for expensive intraoperative scanning equipment, this procedure is also restricted to a subpopulation of patients with a positive preoperative sestamibi scan. Again, had this selection criteria been applied in our series, 47% of the patients with a negative preoperative sestamibi scan would have been excluded. Accordingly, we agree with others that the potential benefits of such focused and unilateral approaches (in comparison with

conventional bilateral exploration) may not outweigh their costs.^{38,39}

Given the current propensity toward minimally invasive surgery, endoscopic parathyroidectomy has been performed.⁴⁰ This "minimally invasive" procedure was conducted under general anesthesia, took several hours to perform, required several days of hospitalization, and exposed the patient to significant risks of hypercapnia and extensive subcutaneous emphysema. Videocervicostomy requires expensive new videoscopic equipment that has to be justified in a period of limited health care budgets. This procedure also presents a major problem when dealing with concurrent thyroid disease.⁴¹ At the level of its present development, this new approach could be considered, in comparison with conventional open surgery, a maximally invasive procedure. Any conceivable benefit has yet to be demonstrated.

The most cost-effective advance in parathyroid surgery to date is that reported by Lo Gerfo's team.⁴² They describe a series of 49 patients in whom locoregional anesthesia and sedation were successfully employed during parathyroid surgery. A deep bilateral cervical plexus block, combined with local anesthesia and intraoperative low-dose midazolam, permitted curative surgery in all cases (adenomas or hyperplasia) without the need for preoperative localization studies. Total or partial thyroidectomy was simultaneously performed when necessary.

In comparison to this technique, hypnosedation has the advantages both of avoiding the complications associated with regional anesthesia (intraarterial injection, phrenic nerve infiltration) and providing a well-demonstrated reduction in perioperative pain and anxiety.¹⁰ Vital signs are significantly stabilized during hypnosedation, even with reduced doses of alfentanil and midazolam. Hypnosedation thus maximizes both patient satisfaction and surgical conditions. A prospective randomized study we conducted during plastic surgery procedures and published elsewhere clearly demonstrated this superiority of hypnosedation over local anesthesia with intravenous sedation.¹⁰

Accordingly, from our recent experience in hypnosedation applied to surgery for primary hyperparathyroidism, we consider that this innovative approach is currently very safe and effective and probably the most cost-effective procedure for neck exploration. Given the interest and the expertise of the anesthesiologist, and the willing participation of the patient, this is an excellent tool that may have much wider applications than currently appreciated. There are as yet no complications or drawbacks associated with hypnosis, and the advantages are numerous, representing an ideal combination of the benefits of current management of primary hyperparathyroidism:

- Hypnosedation may be recommended for routine use in all patients, not only for elderly, medically compromised patients but also for all those who are fit for general anesthesia.⁴³
- There is no need for preoperative determination of

susceptibility to hypnosis: the only condition required is the patient's agreement and cooperation.

- There is no need for invasive or noninvasive preoperative localization studies.
- A complete bilateral neck exploration and associated procedures (thyroidectomy, thymectomy) can be easily performed.
- Surgical conditions are considered excellent, requiring a short operative time with minimal blood loss.
- Patient and surgeon satisfaction are very high.
- Hypnosis provides excellent perioperative pain and anxiety relief, with minimal requirements for local anesthesia and intravenous sedation.
- Hypnosis reduces the incidence of side effects associated with general anesthesia and allows rapid postoperative recovery.
- The socioeconomic impacts are obvious (very short hospital stay, very low requirements for analgesics, no need for expensive anesthetic agents, early full return to activity).

In light of these results, we conclude that bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism may be performed safely, efficiently, and in a very cost-effective manner under hypnosis. Therefore, we propose its consideration as a new standard of care.

References

1. Doherty GM, Weber B, Norton JA. Cost of unsuccessful surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1994; 116:954-958.
2. Proye CA, Carnaille B, Bizard JP. Multiglandular disease in seemingly sporadic primary hyperparathyroidism revisited: where are we in the early 1990s? A plea against unilateral parathyroid exploration. *Surgery* 1992; 112:1118-1122.
3. van Heerden JA. American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: lessons learned. *Surgery* 1997; 122:979-988.
4. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992; 215:300-317.
5. Carty SE, Worsey MJ, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT ^{99m}Tc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122:1107-1116.
6. Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P, et al. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 172:311-314.
7. Chapuis Y, Richard B, Fulla Y, Bonnichon P. Chirurgie de l'hyperparathyroïdisme primaire: une alternative à la chirurgie conventionnelle. *Lyon Chir* 1996; 92:375-380.
8. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122:998-1004.
9. Russell CFJ, Laird JD, Ferguson WR. Scan-directed unilateral cervical exploration for parathyroid adenoma: a legitimate approach? *World J Surg* 1990; 14:406-409.
10. Faymonville ME, Mambourg PH, Joris J, et al. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress-reducing strategies: a prospective randomized study. *Pain* 1997; 73:361-367.

11. Faymonville ME, Fissette J, Mambourg PH, Roediger L, Joris J, Lamy M. Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Regional Anesth* 1995; 20:145-151.
12. Faymonville ME, Fissette J, Mambourg PH, Delchambre A, Lamy M. Hypnose, hypnosédation: conceptions actuelles et leurs applications en chirurgie plastique. *Rev Med Liège* 1994; 44:13-21.
13. Meurisse M, Faymonville ME, Defechereux T, Nguyen Dang D, Joris J, Hamoir E. Chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne sous hypnose: de la fiction à l'application clinique quotidienne. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57(6):494-501.
14. Erickson MH. The interpersonal hypnotic technique for symptom correction and pain control. *Am J Clin Hypn* 1966; 8:46-55.
15. Erickson MH. Hypnosis, its renaissance as a treatment modality. *Am J Clin Hypn* 1970; 13:71-82.
16. Maquet P, Faymonville ME, Degueudre C, et al. Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biological Psychiatry* (in press).
17. Anseau M. Intérêts des Visual Analogues Scales dans l'auto-évaluation de l'anxiété. *Feuilles Psych Liège* 1984; 17:14-19.
18. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974; 47:211-218.
19. Bennet HL, Benson DR, Kuiken DA. Postoperative instructions for decreased bleeding during spine surgery. *Anesthesiology* 1986; 65(3A):A245.
20. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett GE. Reduction of postoperative pain by encouragement and instructions of patients. *N Engl J Med* 1964; 270:825-827.
21. Leserman J, Stuart EM, Marmish ME, Benson H. The efficacy of the relaxation response in preparing for cardiac surgery. *Behav Med* 1989; 5:111-117.
22. Mumford E, Schlesinger HJ, Glass GV. The effects of psychological intervention on recovery from surgery and heart attacks: an analysis of the literature. *Am J Public Health* 1982; 72:141-151.
23. Surman OS, Hackett TP, Silverberg EL, Behrendt DM. Usefulness of psychiatric interventions in patients undergoing cardiac surgery. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:830-835.
24. Bennet HL. The mind during surgery: the uncertain effects of anesthesia. *Adv J Mind Body Health* 1993; 9:5-16.
25. Blankfield R. Suggestion relaxation and hypnosis as adjunct in the care of surgery patients: a review of the literature. *Am J Clin Hypnosis* 1991; 33:172-187.
26. Disbrow E, Bennett H, Owings J. Effect of preoperative suggestion on postoperative mobility. *West J Med* 1993; 158:488-492.
27. Johnston M, Vogeles C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993; 15:245-256.
28. Rapkin DA, Straubing M, Holroyd JC. Guided imagery, hypnosis and recovery from head and neck cancer surgery: an exploratory study. *Intern J Clin Exp Hypnosis* 1991; 39:215-226.
29. Ashton C, Whitworth GC, Seidomridge JA, et al. Self-hypnosis reduces anxiety following coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38:69-75.
30. Hedbäck G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14:829-835.
31. Palmer M, Adami HO, Bergström R, Ackerström G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956-1979. *Surgery* 1987; 102:1-7.
32. Tibblin S, Bondeson AG, Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195:245-252.
33. Lucas RJ, Welsh RJ, Glover JL. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1990; 125:982-985.
34. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16:654-661.

35. Pyrtek LJ, Belkin M, Batus S, Schweizer R. Parathyroid gland exploration with local anesthesia in elderly high-risk patients. *Arch Surg* 1988; 123:614-617.
36. Bergenfeltz A, Algotsson L, Ahren B. Surgery for primary hyperparathyroidism performed under local anesthesia. *Br J Surg* 1992; 79:931-934.
37. Harness JK, Ramsberg SR, Nishiyama RH, Thompson NW. Multiple adenomas of the parathyroids: do they exist? *Arch Surg* 1979; 114:468-474.
38. Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997; 132:969-974.
39. Wei JP, Burke GJ. Cost utility of routine imaging with Tc-99m-sestamibi in primary hyperparathyroidism before initial surgery. *Am Surg* 1997; 63:1097-1100.
40. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 1998; 12:202-205.
41. Lo Gerfo P. Invited commentary. *Surg Endosc* 1998; 12:202-205.
42. Dittkoff BA, Chabot J, Feind C, Lo Gerfo P. Parathyroid surgery using monitored anesthesia care as an alternative to general anesthesia. *Am J Surg* 1996; 172:698-700.
43. Kulkarni RS, Braverman LE, Parwardhan NA. Bilateral cervical plexus block for thyroidectomy and parathyroidectomy in healthy and high risk patients. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:714-718.

**L'hypnosédation, un nouveau monde d'anesthésie pour la chirurgie
endocrinienne cervicale. Etude prospective randomisée.**

*Th. Defechereux, C. Degauque, I. Fumal, M.E. Faymonville, J. Joris,
E. Hamoir, M. Meurisse*

Annales de Chirurgie 125 : 539-546, 2000

L'hypnosédation, un nouveau mode d'anesthésie pour la chirurgie endocrinienne cervicale. Étude prospective randomisée

T. Defechereux¹, C. Degauque¹, I. Fumal¹, M.E. Faymonville², J. Joris², E. Hamoir¹,
M. Meurisse¹

¹Service de chirurgie des glandes endocrines et de transplantation, centre hospitalier universitaire, domaine universitaire du Sart-Tilman, B35, 4000 Liège, Belgique ; ²service d'anesthésiologie et de réanimation, centre hospitalier universitaire, domaine universitaire du Sart-Tilman, B35, 4000 Liège, Belgique

RÉSUMÉ

Nos précédents travaux ont démontré la faisabilité et la sécurité de l'anesthésie par hypnosédation en chirurgie thyro-parathyroïdienne et ont également révélé les avantages de cette nouvelle approche sur le plan physiologique, psychologique et économique.

Objectifs : Confirmer par une étude prospective randomisée que l'anesthésie par hypnosédation est un mode d'anesthésie améliorant de façon significative divers paramètres cliniques et biologiques au cours de l'intervention et des suites opératoires.

Patients et méthodes : Deux groupes de 20 patients devant être opérés d'une lobectomie thyroïdienne ont été répartis au hasard dans un groupe « hypnosédation » et dans un groupe « anesthésie générale ». La comparaison entre ces deux groupes a porté sur des paramètres opératoires, cliniques et biologiques (inflammatoires, neuroendocrines, hémodynamiques et immunologiques), sur les suites opératoires et la convalescence.

Résultats : Les deux groupes étaient comparables sur le plan clinique et démographique. La durée de l'opération, la quantité des pertes sanguines, le poids de la pièce, le confort opératoire étaient comparables. Les réponses inflammatoires et les tests hémodynamiques étaient significativement différents en faveur du groupe hypnosédation. Les réponses neuroendocrines et immunologiques étaient semblables. Les patients du groupe hypnosédation ont eu significativement moins de douleurs postopératoires, moins de fatigue dans les suites, une convalescence améliorée permettant une reprise plus précoce des activités. Le taux de satisfaction sur l'anesthésie était de 9,5 après hypnosédation et de 7,3 après anesthésie générale.

Conclusion : Cette étude confirme que, dans notre expérience, l'hypnosédation a de réels avantages par rapport à l'anesthésie générale dans la chirurgie de la glande thyroïde. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anesthésie / chirurgie thyroïdienne / étude prospective randomisée / hypnose

ABSTRACT

Hypnosedation: a new anesthesia technique for cervical endocrine surgery. A prospective randomized study.

Retrospective studies have confirmed the feasibility and safety of thyroid and parathyroid procedures performed under hypnoanesthesia (hypnosis, local anesthesia and minimal conscious sedation) as sole method of anesthesia. This very effective technique seems to provide physiological, psychological and economic benefits for the patient.

Study aim: To assess, by means of a prospective randomized study, the advantages of hypnosedation as an alternative to general anesthesia in terms of clinical and laboratory parameters.

Patients and methods: Twenty patients operated under hypnoanesthesia were compared to 20 patients operated under conventional anesthesia. The two groups were compared in terms of inflammatory, neuroendocrine, hemodynamic and immunologic parameters and postoperative course (pain, fatigue, muscle strength and stress).

Results: No clinical or demographic differences were observed between the two groups. Operative times, bleeding, weight of specimens, and surgical comfort were similar. Significant differences in terms of inflammatory

response and hemodynamic parameters were observed in favor of hypnoanesthesia. Neuroendocrine and immunological parameters were similar. Patients of the hypnoanesthesia group had significantly less postoperative pain. Postoperative fatigue syndrome and convalescence were significantly improved in these patients.

Conclusion: This study confirms that, in our hands, hypnosédation presents real advantages over general anesthesia, in patients undergoing thyroid surgery. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anesthesia / hypnosis / prospective randomized study / thyroid surgery

Milton Erickson, psychiatre américain (1901–1980) a défini l'hypnose comme un état naturel auquel chacun d'entre nous a la faculté intrinsèque d'accéder [1, 2]. Selon lui, l'hypnose correspond à un état de concentration mentale telle que le sujet, absorbé dans ses pensées, devient indifférent à tout autre événement. En état d'hypnose, il focalise son attention sur une expérience intime généralement agréable. Les réactions du sujet sont fonction de ses apprentissages antérieurs, de ses attentes et de sa motivation. Cet état permet d'influer sur le fonctionnement du système nerveux autonome, la réponse neuroendocrinienne à divers stimuli, la modulation du statut immunologique et le contrôle de la douleur [3].

Alors que les techniques chirurgicales, avec l'avènement de la chirurgie vidéoendoscopique, cherchent à être de moins en moins invasives, en réponse à un monde de plus en plus déshumanisé, nous nous sommes demandés si, en chirurgie endocrinienne cervicale, l'hypnose associée à une sédation intraveineuse minimale (« hypnosédation ») et à une anesthésie locale ne pouvait pas constituer une alternative à l'anesthésie générale, dans le but de réduire la charge affective, la réponse au stress psychologique et physiologique d'une intervention chirurgicale. Grâce au dynamisme de nos anesthésistes, la technique est désormais utilisée dans notre institution depuis 1992 dans le secteur des grands brûlés, en chirurgie plastique [4], et depuis 1995 dans le service de chirurgie endocrinienne.

Les précédents travaux relatifs à la chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne ont démontré la faisabilité et la sécurité de la technique [5-9]. De nombreux avantages ont été avancés (diminution de la fatigue postopératoire, de la douleur, du délai de réhabilitation et augmentation du degré de satisfaction)

par comparaison rétrospective avec un groupe de patients opérés sous anesthésie générale.

Le présent travail, prospectif et randomisé avait pour but d'éviter, dans l'évaluation des résultats, les biais de sélection et de motivation, de valider les résultats des travaux rétrospectifs, de chercher à comprendre, par une analyse de paramètres hémodynamiques, inflammatoires, neuroendocriniens et immunologiques, l'éventuel support biologique des améliorations observées antérieurement par rapport à l'anesthésie traditionnelle.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude incluait 40 patients euthyroïdiens candidats à une lobo-isthmectomie thyroïdienne. Ces 40 patients étaient répartis, au hasard, dans un groupe hypnosédation (HYP) ($n = 20$) et dans un groupe anesthésie générale conventionnelle (AG) ($n = 20$). Après accord du Comité d'éthique, la répartition des patients était réalisée sur une base strictement randomisée. Les patients au courant ou désireux de bénéficier d'une hypnosédation étaient exclus de l'étude. Le tirage au sort intervenait parmi les patients indifférents. Ceux choisis par le sort pour une hypnosédation étaient informés des modalités de cette anesthésie et inclus s'ils donnaient leur consentement et n'avaient pas d'allergie aux anesthésiques locaux.

Méthodes d'évaluation

La douleur périopératoire, la fatigue et l'anxiété étaient appréciées par l'utilisation des EVA (échelles visuelles analogiques). Celles-ci consistent en une ligne de 10 cm qui sépare deux états opposés situés à chaque extrémité. Le patient, invité par un membre de l'équipe ignorant son groupe d'anesthésie, doit se situer par rapport à ses états extrêmes, en plaçant un trait qui reflète son état actuel [10, 11]. Cette autoévaluation était réalisée à la consultation initiale, à l'admission, à j+1, j+10, j+30. La consommation des antalgiques en postopératoire était enregistrée.

La fatigue postopératoire était corrélée à une diminution des performances cardiorespiratoires, elles-mêmes estimées par la réalisation d'un test d'orthostatisme où la fréquence cardiaque et la tension artérielle étaient mesurées quatre fois à intervalle de deux minutes en station debout après une période de dix minutes de décubitus [12]. Ce test était également réalisé aux cinq temps indiqués ci-dessus.

La force de préhension maximale (*hand grip test*) était mesurée afin d'apprécier le degré d'asthénie et de récupération.

Afin d'essayer de corrélérer l'asthénie postopératoire à des valeurs biologiques, le sodium, la préalbumine, la transferrine (reflet de l'état de nutrition), étaient analysés ainsi que les hormones thyroïdiennes [13].

La réponse neuroendocrinienne était analysée par le dosage sanguin des catécholamines et du cortisol aux trois temps principaux de l'intervention (incision, section de l'isthme thyroïdien, fermeture cutanée). Ces données étaient complétées par la mesure de la cortisolurie des 24 premières heures postopératoires.

Le statut immunitaire pré- et postopératoire était évalué par la mesure, à l'admission, à j+1, j+10 et à j+30, du typage lymphocytaire des CD4, CD8, CD16, CD56, CD25, par l'étude du pourcentage de cellules NK (*natural killer*), par la mesure de l'activité cytotoxique de ces cellules NK cultivées avec différentes cellules-cibles marquées au chrome, par l'étude du rapport lymphocytaire *T helper/T suppressor* (CD4/CD8), par l'étude de la blastogénèse (épreuve de prolifération) sous différents stimuli mitogéniques comme la CON-A (concanavoline) et la PHA (phytohémaglutinine).

Une appréciation du traumatisme inflammatoire généré par le geste chirurgical était donnée par la mesure du taux d'interleukine-6 et de protéine C-réactive (CRP), mesuré, à la sixième heure postopératoire et au jour 1.

En peropératoire tous les paramètres chirurgicaux étaient colligés (quantité d'anesthésique local, temps opératoire, évaluation des pertes sanguines peropératoires par pesée des compresses, confort opératoire, poids des pièces de lobectomie, complications), ainsi que tous les paramètres relatifs à la narcose et à l'hypnose. Les paramètres hémodynamiques étaient enregistrés en permanence durant l'acte opératoire.

Analyses statistiques

Les moyennes et écart-types ont été calculés pour chaque variable quantitative et comparés tantôt par le test *t* de Student, tantôt par le test *U* non paramétrique de Mann-Whitney. Les pourcentages ont été comparés par le test du χ^2 de Pearson. Toutes les différences observées ont été considérées comme significatives au niveau critique d'incertitude de 5 %.

Population étudiée

Ont été exclus tous les patients souffrant de cardiopathies sévères, d'anémie ou de désordres psychiatriques connus et traités ainsi que ceux ayant une fonction hépatique ou rénale anormale. Tous étaient euthyroïdiens en préopératoire, sans traitement hormonal freinateur, sans signes biologiques d'auto-immunité. Leur poids devait être stable au cours des trois derniers mois.

Tous les patients ont été opérés durant une période allant du deuxième semestre 1996 au premier semestre 1998.

L'âge moyen des patients du groupe AG était de 45 ± 15 ans et celui du groupe HYP de 46 ± 12 ans. Il existait au sein des deux groupes une répartition similaire des activités professionnelles (salariés, indépendants, retraités), du poids (AG : 63 ± 8 kg, HYP : 66 ± 15 kg) et de la taille (AG : 164 ± 7 cm, HYP : 164 ± 8 cm). Le sex-ratio était équivalent (HYP : 19 femmes/1 homme, AG : 16 femmes/4 hommes). Le degré de fatigue et d'anxiété, apprécié à la consultation et à l'admission, n'était pas statistiquement différent. Les variations de fréquence cardiaque mesurées par le test d'orthostatisme de même que les mesures dynamométriques de la force ne différaient pas. Les différents paramètres biologiques (Na, Ca, Phosp alc, Transf, T4, TSH) de même que l'interleukine-6 (AG : $4,6 \pm 9$ pg/mL ; HYP : $2,7 \pm 6$ pg/mL) et la CRP (AG : $2,7 \pm 1,9$ mg/L, HYP : 3 ± 2 mg/L) ne différaient pas statistiquement. Le statut immunitaire, sur la base des analyses précitées, apparaissait équivalent dans les deux groupes.

Protocole anesthésique

Les patients étaient admis la veille de l'intervention pour les besoins de l'étude. Ils recevaient la visite de l'anesthésiste et une prémédication minimale (alprazolam 0,5 mg [Xanax®, Upjohn]) était administrée à l'appel au bloc, dans les deux groupes.

Dans le groupe AG, l'anesthésie était induite avec du propofol (Diprivan®) 2 mg/kg et du sufenta (Rapifen®) 20 µg. Après l'intubation, facilitée par injection de tracrיום (Cisatracrium®) 0,2 mg/kg, la narcose était maintenue par une perfusion continue de propofol ; tracrיום et sufenta étant administrés à la demande. La ventilation faisait appel à un mélange

de N₂O et O₂ à 50 %. Une perfusion de Hartman 5 mL/kg/h était maintenue.

Dans le groupe HYP, une perfusion intraveineuse était placée en vue de la sédation d'appoint. Celle-ci était autoadministrée par le patient lui-même grâce à un dispositif de type PCIA (APM, *pain management provider*, Infusion System ; Abbot Laboratories, Chicago) autorisant des injections à la demande de Rapifen® et de Dormicum®, en fonction de son confort. Un bolus identique de Dormicum® (1,5 mg) et de Rapifen® (300 µg) était administré en début d'induction.

Processus hypnotique et intervention chirurgicale

Au cours de l'état hypnotique, inspiré de l'école d'Erickson et décrit précédemment [5], s'installent des phénomènes d'ordre moteur (relâchement musculaire et immobilité) et sensoriel (élévation du seuil de la douleur), autorisant la réalisation du geste opératoire. Pendant l'intervention, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et respiratoire, et la saturation sanguine en oxygène étaient contrôlées et enregistrées en continu (datex AS/3 monitor, Finlande). Dans les deux groupes, le tracé de l'incision était préalablement infiltré par un mélange équivalent d'une proportion identique de prilocaïne 2 % sans adrénaline (Citanest, Astra SA) et bupivacaïne 0,5 % (Marcaïne®, Astra SA) ; 30 cL étaient ainsi injectés dans le tracé et dans le décollement de la berge supérieure de la cervicotomie dans le plan des muscles préthyroïdiens.

La thyroïdectomie était menée de manière classique sans section des muscles préthyroïdiens (recherche systématique du nerf laryngé supéroexterne, dissection du nerf récurrent sur tout son trajet cervical, exposition et éventuelle pédiculisation des glandes parathyroïdes). Tout au long de l'intervention, les patients du groupe HYP étaient invités à manifester un éventuel « inconfort » par un signe convenu auparavant (grimace, clignement de paupières). L'aire opératoire plus sensible était alors infiltrée par le même mélange d'anesthésique local ; les opérés avaient également la possibilité de s'injecter une dose de Rapifen® et de Dormicum® grâce au dispositif PCIA. En fin d'intervention le site opératoire n'était pas drainé.

Dès l'intervention terminée, une autoévaluation du confort opératoire était réalisée par les trois opérateurs (MM, EH, TD). Une administration antalgique postopératoire était réalisée systématiquement dans les deux groupes ; celle-ci était faite de 2 grammes de chlorhydrate de paracétamol (Pro-Dafalgan®, Upsamedica) et 40 mg de tenoxicam (Tilcotil®, Roche SA). Après un séjour d'une à deux heures en salle de réveil, les patients regagnaient l'unité de soins banalisés où étaient mis à leur disposition 1 g de paracétamol (Dafalgan®, Upsamedica), et 100 mg de tramadol (Dolzam®, Zambon).

Au jour 1, tous les patients étaient placés sous 50Y de L-Thyroxine® afin d'éviter une hypothyroïdie faisant suite au geste de réduction parenchymateuse et pouvant rendre difficile l'interprétation étiopathogénique de la fatigue postopératoire.

RÉSULTATS

Aucune complication per- et postopératoire n'a été observée dans les deux groupes où la mortalité et la morbidité étaient nulles. La quantité d'anesthésique local injectée dans le groupe HYP était en moyenne de 46 ± 10 cL.

Dans le groupe AG, la dose moyenne de propofol injectée était de 727 mg ; une dose moyenne de 33 mg de tracrיום et de 1 545 µg de sufenta était également administrée.

Dans le groupe hypnose, la dose moyenne auto-injectée était de 225 µg de Rapifen® et de 1 mg de Dormicum® (3,5 µg/kg/h et 0,017 mg/kg/h).

Le *tableau I* rapporte les paramètres relatifs aux données opératoires. Le *tableau II* présente les paramètres de la réponse neuroendocrine per- et postopératoire. Le *tableau III* montre que les variations hémodynamiques étaient significativement diminuées dans le groupe hypnosédation. La réponse inflammatoire appréciée par la mesure du taux de la protéine C-réactive et de l'interleukine-6 est rapportée dans le *tableau IV*. Le test d'orthostatisme, appréciant la récupération physique et le statut hémodynamique, n'était pas différent dans les deux groupes à j+1 et j+10.

Les paramètres biologiques mesurés, les hormones thyroïdiennes ainsi que les mesures du statut immunitaire ne différaient pas dans les deux groupes de manière significative.

Le *tableau V* rapporte les paramètres relatifs à la mesure de la douleur, de l'anxiété, de la fatigue, ainsi

Tableau I. Données opératoires du groupe anesthésie générale ($n = 20$), comparées à celles du groupe hypnosédation ($n = 20$).

	Hypnosédation	Anesthésie générale	p
Durée opératoire	58,7 ± 11 min	56 ± 15 min	ns
Pertes sanguines	62,6 ± 26 cL	61 ± 31 cL	ns
Poids du lobe réséqué	28 ± 28 g	25,4 ± 37 g	ns
Confort opératoire VAS	8,4 ± 1,2	8,6 ± 0,9	ns

que le taux de satisfaction, ces mesures étant exprimées en unité d'échelles visuelles analogiques. Ce tableau compare également la consommation des antalgiques, le score des nausées et vomissements ainsi que le délai avant la reprise du travail. : neuf critères sur 17 sont significativement meilleurs dans le groupe hypnosédation.

Tableau II. Mesure de la réponse neuroendocrine per- et postopératoire. Variation du taux sérique d'adrénaline, de noradrénaline et de cortisol par rapport à la valeur initiale rapportée à 100 %. Les fluctuations représentent des variations exprimées en pourcentage.

		Groupe AG	Groupe hypnosédation	p
Cortisol	initial	100	100	ns
	incision	90	86	ns
	isthme	282	154	ns
	fin	319	295	ns
Adrénaline	initial	100	100	ns
	incision	120	167	ns
	isthme	153	442	ns
	fin	269	286	ns
Noradrénaline	initial	100	100	ns
	incision	104	72	ns
	isthme	110	88	ns
	fin	115	95	ns
Cortisolurie de 24 h		122 ± 219 mcg/L	70 ± 39 mcg/L	ns

Tableau III. Modification des paramètres hémodynamiques peropératoires. Différence des valeurs maximales et minimales.

	Groupe AG	Groupe Hypnosédation	p
Modification PA systolique (mmhg)	50,5	23,8	< 0,05
Modification FC (batt/min)	29,6	17	< 0,05

PA : pression artérielle systolique, FC : fréquence cardiaque.

Tableau IV. Variation du taux d'IL-6 et de CRP dans les deux groupes à la 6^e heure et à j+1.

IL-6 pg/mL	AG	Hyp.
6 ^e heure	25 ± 16	18,2 ± 11
j+1	25 ± 19	14 ± 13*
CRP mg /L	AG	Hyp.
6 ^e heure	5,5 ± 4	3,2 ± 3*
j+1	22 ± 17	14 ± 13

* différence significative.

DISCUSSION

L'hypnose, connue de longue date, reléguée au rang des « médecines parallèles » a souffert de l'indifférence du monde médical et de la découverte des drogues permettant la réalisation d'une anesthésie pharmacologique. Des travaux récents ont tenté de montrer son intérêt. Une analyse de Mumford et al. [14], une revue exhaustive de Blankfield [15], ainsi que les travaux de Johnston et Vogele [3] démontrent les effets bénéfiques de l'hypnose sur la convalescence et le rétablissement physique des patients opérés avec cette technique ou en ayant bénéficié durant une étape de leur prise en charge chirurgicale. D'autres études confirment ces impressions [16, 17].

Ces différentes études se heurtent, dans leurs conclusions, à de nombreuses difficultés méthodologiques sur la sélection, la randomisation, l'homogénéité des groupes contrôles, la disparité dans le mode d'induction des suggestions, le moment où le phénomène hypnotique est utilisé et l'analyse de résultats le plus souvent subjectifs.

Dans notre expérience, l'hypnose Ericksonienne [1], a été utilisée en pré- et postopératoire, mais son utilité majeure réside dans son utilisation peropératoire comme alternative à l'anesthésie générale. Nos travaux rétrospectifs, bien que confirmant l'intérêt de l'hypnose comme technique anesthésique, autorisant la conduite, en toute sécurité, d'interventions, même majeures de chirurgie endocrinienne cervicale [7-9], souffraient de ces mêmes critiques. À ce jour, mis à part les travaux du service de chirurgie plastique de notre institution qui répondent aux exigences d'une étude prospective randomisée [18], il n'existe que très peu d'études relatant l'expérience et les bénéfices potentiels de l'hypnosédation, étudiée de manière paramétrée et contrôlée.

Tableau V. Évolution de la douleur, de l'anxiété, de la fatigue (par échelles visuelles analogiques 0-10) et de la force musculaire (mmhg) dans les suites opératoires, consommation des antalgiques à j+1. Score nausées et vomissements (1 = léger, 2 = important), le score égale est la moyenne des 20 patients. Reprise des activités professionnelles en jours. Taux de satisfaction global sur l'anesthésie, en unités VAS (0-10).

		Groupe AG	Groupe hypnosédation	p
Douleur (VAS)	j1	3,4	1,2	< 0,01
	j10	1,1	0,3	< 0,05
	j30	1,2	0,2	ns
Consommation antalgiques j1 (mg)	Proparacétamol	550 ± 420	1 000 ± 800	< 0,05
	Tramadol	60	50	ns
Anxiété (VAS)	j1	1,4	0,2	< 0,01
	j10	1,6	0,3	< 0,01
	j30	1,4	0	ns
Fatigue (VAS)	j1	4,4	2,7	< 0,05
	j10	2,9	1,5	ns
	j30	3	1,3	ns
Force musculaire (mmhg)	j1	9,7	10,2	ns
	j10	9,9	10	ns
	j30	10,4	9,3	ns
Nausées vomissements (score)	j1	8	1	< 0,01
Reprise des activités professionnelles	(j)	28 ± 11	15 ± 11	< 0,01
Taux de satisfaction sur l'anesthésie (VAS)		7,3	9,5	< 0,01

Ce présent travail prospectif et randomisé tente d'éviter tous les biais de sélection et donc d'interprétation pour les paramètres comme la douleur et la fatigue ; il est complété par l'analyse des paramètres reflétant la réponse neuroendocrinienne, inflammatoire et immunologique liée à l'acte chirurgical.

Toute agression de l'organisme, à savoir un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale est suivie d'une réaction post-traumatique incluant une réponse neuroendocrine, une réponse inflammatoire et des altérations immunitaires. Ces réactions sont interdépendantes et responsables dans un premier temps d'une réaction de défense indispensable à l'homéostasie de l'organisme [19]. Ces modifications métaboliques sont cependant responsables d'un catabolisme sur le compte duquel la « maladie postopératoire » semble pouvoir être mise. Cette maladie postopératoire habituelle après toute anesthésie générale inclut une dégradation des réserves protéiques, une fatigue musculaire et une altération des activités physiques et intellectuelles. Ces différents systèmes ne peuvent être analysés séparément si on veut comprendre les différents aspects de la convalescence postopératoire, c'est donc au sein de ceux-ci que nous avons cherché à comprendre le pourquoi de cette meilleure évolution des patients opérés sous hypnosédation. De nombreux travaux ont mesuré ces répercussions après un geste chirurgical

majeur [20, 21], peu l'ont fait pour un traumatisme plus faible.

Il est admis qu'un traumatisme mineur, comme une thyroïdectomie, a peu d'influence sur les paramètres du stress opératoire [22, 23], il est également établi que c'est plus la sévérité du geste opératoire que l'anesthésie générale elle-même qui est responsable de ces réactions [22, 24, 25].

D'un point de vue endocrinien, le stress est non seulement présent pendant et après l'intervention mais également avant ; il englobe en fait une somme de stimuli faits de stress psychologique préopératoire, d'anxiété, d'agression tissulaire, de manipulations viscérales et de douleurs postopératoires. L'aspect le plus stressant d'une intervention d'importance modérée est la sortie du coma pharmacologique, moment où, à la faveur des douleurs opératoires et des modifications hémodynamiques elles aussi majorées, la réaction endocrinienne peut se révéler la plus délétère en terme de morbidité, surtout chez des patients à risque cardiaque. Dans le groupe de patients opérés sous hypnosédation, cette augmentation d'hormones de stress inhérente à l'anesthésie générale n'existe pas, comme en témoigne le taux de cortisolurie à j1. La stabilité hémodynamique ainsi que l'effet antalgique persistant de la nouvelle méthode anesthésiologique attesté par les échelles visuelles

analogiques, expliquent que dans ce groupe en hypnosédation, la réponse au stress chirurgical est diminuée.

La riposte inflammatoire, est actuellement mesurée de manière précise grâce à l'utilisation d'un marqueur précoce et sensible qu'est l'interleukine-6 [26] ; cette cytokine est responsable de la synthèse des protéines hépatiques de la « phase aiguë » dont la protéine C-réactive. C'est aussi la sévérité de l'agression tissulaire et non la durée de l'intervention ou l'existence d'un coma pharmacologique, qui influence le taux de ces marqueurs. Ces faits sont attestés par de nombreux travaux [22], notamment ceux relatifs à la mise en évidence des avantages de la vidéo-chirurgie [27]. Au même geste chirurgical est associé un taux de marqueurs inflammatoires réduit si l'intervention est réalisée sous hypnosédation par rapport à l'anesthésie conventionnelle. Ces affirmations déjà citées dans la littérature, sont ici confirmées mais l'explication de ce phénomène reste à ce jour hypothétique [28].

Les paramètres immunitaires mesurés de manière exhaustive n'ont montré aucune différence entre les deux groupes. L'ampleur modérée du traumatisme explique ces résultats et l'amélioration de la convalescence ne repose pas sur des critères immunitaires.

La douleur occupe une place centrale dans le décours opératoire et celle-ci est fortement atténuée chez les patients du groupe hypnose. Si les bases neurologiques et anatomiques de l'hypnose sont peu connues au niveau cérébral, les circuits neuronaux responsables de l'effet antalgique le sont encore moins [29]. Cependant sur la base de nos résultats, on peut affirmer que l'hypnose permet un contrôle optimal non seulement de la douleur opératoire et postopératoire mais également de l'anxiété qui a la possibilité de majorer fortement la sensation douloureuse.

La fatigue postopératoire est mal connue. Ses causes sont multifactorielles ; elle peut durer plusieurs semaines après une intervention classique. Son importance économique est capitale [30]. Elle est un des éléments les plus améliorés dans le décours opératoire des opérés sous hypnosédation, comme en attestent les délais de réhabilitation professionnelle. Les altérations immunitaires, bien qu'intervenant dans le syndrome de « fatigue chronique » ne sont pas responsables de cette différence entre les deux groupes [31]. Contrairement à Christensen et Khelet

[30], la fatigue n'a pas pu être corrélée à des modifications des tests d'orthostatisme, à des altérations de la force musculaire ou à des altérations biologiques. Il semble donc que l'asthénie postopératoire puisse être sous la dépendance de la réponse endocrinienne et métabolique à la chirurgie [30]. Ainsi, la réponse neuroendocrine postopératoire, les modifications hémodynamiques, la douleur et la réaction inflammatoire sont autant de paramètres améliorés dans le groupe hypnosédation, susceptibles d'expliquer cette amélioration de la convalescence. Ces différents facteurs, auxquels s'ajoute une incidence réduite des nausées et des vomissements, expliquent probablement le taux plus élevé de satisfaction des patients opérés sous hypnosédation. De plus, la participation active et indispensable de l'opéré à l'hypnose est extrêmement valorisante.

CONCLUSION

L'hypnosédation combine anesthésie locale, sédation intraveineuse consciente et hypnose Ericksonienne. Cette technique anesthésiologique constitue, pour la chirurgie thyroïdienne, une alternative attractive et efficace à l'anesthésie générale. La technique, ici comparée de manière contrôlée à l'anesthésie conventionnelle, améliore à de nombreux égards la convalescence des opérés. C'est probablement à la faveur d'un stress opératoire atténué et de ses capacités antalgiques, que l'hypnose améliore la fatigue et l'anxiété postopératoires.

Ces résultats permettent d'expliquer avec des arguments plus pertinents que la seule absence d'anesthésie générale conventionnelle, à l'origine de la spectaculaire amélioration des suites opératoires sous hypnosédation. Le bénéfice majeur de la technique est de procurer au patient un confort maximum durant l'intervention en évitant un coma pharmacologique, et une période de convalescence réduite et améliorée. La participation active du patient à l'amélioration de sa propre convalescence semble être un facteur significatif à l'origine de la satisfaction des opérés.

RÉFÉRENCES

- 1 Erickson MH, Rossi EL, Rossi SI. Hypnotic realities : the induction of clinical hypnosis and forms of indirect suggestion. New York: Irvington Publishers Inc, 1976.
- 2 Erickson MH. Hypnosis, its renaissance as a treatment modality. Am J Clin Hypn 1970 ; 13 : 71-89.

- 3 Johnston M, Voge C. Benefits of psychological preparation for surgery : a meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993 ; 15 : 245-56.
- 4 Faymonville ME, Fissette J, Mambourg P, Røediger L, Joris J, Lamy M. Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1995 ; 20 : 145-51.
- 5 Meurisse M, Faymonville ME, Joris J, Defechereux T, Hamoir E. L'hypnosédation : une nouvelle approche sûre, efficace et économique pour la pratique de la chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1998 ; 39 : 235-44.
- 6 Defechereux T, Faymonville ME, Joris J, Hamoir E, Moscato A, Meurisse M. La chirurgie sous hypnosédation. Une nouvelle approche thérapeutique pour l'hyperparathyroïdie. *Ann Chir* 1998 ; 52 : 439-43.
- 7 Defechereux T, Meurisse M, Hamoir E, Gollogly L, Joris J, Faymonville ME. Hypnoanesthesia for endocrine cervical surgery : a statement of practice. *J Clin Alt Med* 1999 ; 5 : 509-20.
- 8 Meurisse M, Hamoir E, Defechereux T, Gollogly L, Detry O, Postal, et al. Bilateral neck exploration under hypnosédation. A new standard of care in primary hyperparathyroidism ? *Ann Surg* 1999 ; 229 : 401-8.
- 9 Meurisse M, Defechereux T, Hamoir E, Maweja S, Gollogly L, Degauque C, et al. Hypnosis with conscious sedation instead of general anesthesia ? Applications in cervical endocrine surgery. *Acta Chir Belg* 1999 ; 99 : 151-8.
- 10 Anseau M. Intérêt des *visual analogue scale* dans l'auto-évaluation de l'anxiété. *Feuill Psych Liège* 1984 ; 17 : 14-9.
- 11 Bond A, Lader M. The use of the analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974 ; 47 : 211-8.
- 12 Christensen T, Bendix T, Kehlet H. Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery. *Br J Surg* 1982 ; 69 : 417-9.
- 13 Weissman C. The metabolic response to stress : an overview and update. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 308-27.
- 14 Mumford E, Schlesinger H, Glass G. The effects of psychological intervention on recovery from surgery and heart attacks : an analysis of the literature. *Am J Publ Health* 1982 ; 72 : 141.
- 15 Blankfield R. Suggestion, relaxation and hypnosis as adjuncts in the care of surgery patients : a review of the literature. *Am J Clin Hypn* 1991 ; 33 : 172-86.
- 16 Disbrow E, Bennet H, Owings J. Effects of preoperative suggestion on postoperative mobility. *West J Med* 1993 ; 158 : 488-92.
- 17 Rapkin DA, Straubing M, Holroyd JC. Guided imagery, hypnosis and recovery from head and neck cancer surgery : an exploratory study. *Int J Clin Exp Hypn* 1991 ; 39 : 215-26.
- 18 Faymonville M, Mambourg P, Joris J, Vrijens B, Fissette J, Albert A, et al. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies : a prospective randomized study. *Pain* 1997 ; 73 : 361-7.
- 19 Gaillard RC. Les interactions immuno-endocriniennes et leurs implications cliniques. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1996 ; 37 : 411-8.
- 20 Baigrie R, Lamont P, Kwiatkowski D, Dallman M, Morris P. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 757-60.
- 21 Tonnesen E, Mickley H, Grunnet N. Natural killer cell activity during premedication, anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983 ; 27 : 238-41.
- 22 Cruickshank AM, Fraser WD, Burns H, van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Colch)* 1990 ; 79 : 161-5.
- 23 Udelsman R, Holbrook N. Endocrine and molecular response to surgical stress. *Curr Probl Surg* 1994 ; 31.
- 24 Salo M. Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 ; 36 : 201-20.
- 25 Khelet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anesth* 1997 ; 78 : 606-17.
- 26 Biffi W, Moore E, Moore F, Peterson V. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996 ; 324 : 647-64.
- 27 Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anesth* 1992 ; 69 : 341-5.
- 28 Levitan A. Hypnosis in the 1990s -and beyond. *Am J Clin Hypn* 1991 ; 33 : 141-9.
- 29 Maquet P, Faymonville ME, Degueudre C, Delfore, Franck G, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 327-33.
- 30 Christensen T, Khelet H. Postoperative fatigue. *World J Surg* 1993 ; 17 : 220-5.
- 31 Moutschen M, Triffaux JM, Demonty J, Legros JJ, Lefebvre P. Pathogenic tracks in fatigue syndrome. *Acta Clin Belg* 1994 ; 49 : 274-89.

Functional neuroanatomy of hypnotic state

*P. Maquet, M.E. Faymonville, C. Degueldre, G. Del Fiore, G. Franck, A. Luxen,
M. Lamy*

Biological Psychiatry 45 : 327-333, 1999

Functional Neuroanatomy of Hypnotic State

Pierre Maquet, Marie Elisabeth Faymonville, Christian Degueldre, Guy Delfiore, Georges Franck, André Luxen, and Maurice Lamy

Background: *The aim of the present study was to describe the distribution of regional cerebral blood flow during the hypnotic state (HS) in humans, using positron-emission tomography (PET) and statistical parametric mapping.*

Methods: *The hypnotic state relied on revivification of pleasant autobiographical memories and was compared to imaging autobiographical material in "normal alertness." A group of 9 subjects under polygraphic monitoring received six $H_2^{15}O$ infusions and was scanned in the following order: alert-HS-HS-HS with color hallucination-HS with color hallucination-alert. PET data were analyzed using statistical parametric mapping (SPM95).*

Results: *The group analysis showed that hypnotic state is related to the activation of a widespread, mainly left-sided, set of cortical areas involving occipital, parietal, precentral, premotor, and ventrolateral prefrontal cortices and a few right-sided regions: occipital and anterior cingulate cortices.*

Conclusions: *The pattern of activation during hypnotic state differs from those induced in normal subjects by the simple evocation of autobiographical memories. It shares many similarities with mental imagery, from which it differs by the relative deactivation of precuneus. Biol Psychiatry 1999;45:327-333 © 1999 Society of Biological Psychiatry*

Key Words: Cerebral blood flow, positron-emission tomography, statistical parametric mapping, hypnosis, mental imagery

Introduction

Hypnosis has been used as a therapeutic tool since mankind's early history (De Betz and Sunnen 1985). Nevertheless, its acceptance by the scientific community remains limited. Consequently, the neural correlates of hypnotic state (HS) remain poorly understood. One field where the efficacy of HS has been objectively evaluated and validated is pain control (Faymonville et al 1995).

From the Cyclotron Research Center (CRC), University of Liège, Liège, Belgium (PM, CD, GD, GF, AL); Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium (PM, GF); and Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium (MEF, ML).

Address reprint requests to Dr. Pierre Maquet, Cyclotron Research Center (B 30), University of Liège, 4000 Liège, Belgium.

Received May 20, 1997; revised November 25, 1997; accepted December 11, 1997.

Since 1992, more than 1350 patients underwent surgical procedures with a specific anesthetic method combining local anesthesia, conscious sedation, and hypnosis (Faymonville et al 1995, 1996, in press). This procedure was proposed instead of general anesthesia. We showed that the HS procedure significantly increased patient (and surgeon) comfort.

To better understand what happens in patients in the HS during surgery, we decided to explore the brain mechanisms underlying the HS in healthy volunteers by determining the distribution of regional cerebral blood flow (rCBF), taken as an index of local neuronal activity. The HS was induced in the same way as it is in patients during surgery (eye fixation, progressive muscular relaxation, and evocation of pleasant life experience). Regional cerebral perfusion was determined by positron-emission tomography (PET), with $H_2^{15}O$ infusions. Data were analyzed using statistical parametric mapping (SPM).

The study reported here should be considered as a first step in our approach to HS; it focuses on HS processes per se. The analgesic effects of HS are specifically explored in another experimental protocol.

Methods and Materials

Subjects' Selection

This study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège.

Young healthy right-handed subjects were considered for selection, after they gave their written informed consent. All of them were people working in the operating theater, and they applied spontaneously to participate to the experiment. From a cohort of 30 screened subjects, 15 were selected because they were scored as highly hypnotizable subjects (score >8) on the Stanford scale-form C (Hilgard et al 1963). During the selection procedure, which took place several weeks before the experimental session, subjects were asked to recall souvenirs they wanted to be used on the scanner.

PET Acquisitions

EXPERIMENT 1. Nine subjects (7 female, 2 male; mean age 30.7 years; age range 23-38) participated in the study. Before the scanning session, electrodes were put in place to monitor electroencephalogram (EEG) (C3-A2 and C4-A1), horizontal

electro-oculogram (EOG), and chin electromyogram (EMG). A venous catheter was inserted under local anesthesia in a left antebachial vein. The subject's head was stabilized by a thermoplastic face mask secured to the head-holder (Truscan imaging, MA). Earphones were adapted to the subject's head. Verbal communications were made at a distance via a microphone at all times. A transmission scan was performed to allow a measured attenuation correction. In both experiments, six emission scans were acquired. Each consisted of two frames: a 60-sec background frame and a 120-sec frame. The slow intravenous water ($H_2^{15}O$) infusion was begun just before the second frame to observe the head curve rising within the first 10 sec of this frame. Thirty millicuries (1110 MBq) were injected for each scan, in 10 cc saline, over a period of 60 sec. The infusion was totally automated so as not to disturb the subject during the scanning periods. Data were acquired by a Siemens CTI 951 R 16/31 scanner in 2D mode. Data were reconstructed using a Hanning filter (cutoff frequency: 0.5 cycle/pixel) and corrected for attenuation and background activity. The final in-plane image resolution was 8.7 mm full width at half maximum (FWHM) (Degueldre and Quaglia 1992).

Each subject was scanned twice in each of three conditions, under continuous polygraphic monitoring. In the first condition (I: alert state with autobiographical information), the subjects were studied while listening to sentences containing pleasant information taken from their own past. Subjects were instructed to imagine what happened to them in the described situations. The subjects were urged not to try to enter a hypnotic state. In the second condition (II: hypnotic state), the subjects were scanned after the hypnotic state was induced. Hypnotic state was considered to be present when roving eye movements were observed on oculography and if, just before the scan, the subject responded by a foot movement that he felt in HS. During the hypnotic state, subjects were invited to have revivification of pleasant life experiences. In the third condition (III: hypnosis with forced color hallucinations), while in hypnotic state, the subject was asked to focus on their preferred colors and to view settings and objects in these colors. Scan was also acquired after the subject manifested by a foot movement that he actually succeeded in attaining the targeted colors.

To avoid multiple hypnotic inductions that would have unduly lengthened the experimental procedure, the acquisitions during HS were blocked in the middle of the session. In consequence, the order of injections was I, II, II, III, III, I for all subjects. Subjects were scanned with eyes closed throughout the experimental procedure. Ambient noise was reduced to a minimum, and ambient light was dimmed. The same experimenter (MEF) spoke to the subjects in all conditions.

EXPERIMENT 2. This experiment was designed to evaluate the distribution of regional cerebral blood flow during revivification of personal memories, which served as the control situation in experiment 1.

Six subjects (4 female, 2 male; mean age 29.3 years; age range 24-39) participated in this experiment, during which we contrasted the autobiographical condition to a resting condition. In the first condition (IV: rest), subjects were scanned in a resting state and were asked to empty their mind. The second condition

(V: autobiographical) exactly replicated the control condition of the first experiment. The third condition (VI) was part of a larger study on language processing and will not be discussed here. In this condition, the subjects heard the auditory stimuli presented during condition V, played backward on a tape.

The order of injection respected a Latin square design (IV, V, VI, VI, V, IV) and was counterbalanced over subjects. Subjects were scanned with eyes closed throughout the experimental procedure. Ambient noise was reduced to a minimum, and ambient light was dimmed. Data acquisition was identical to experiment 1, except that no polygraphic recording was obtained.

Data Analysis

PET data were analyzed using the statistical parametric mapping software (SPM95 version; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, U.K.) implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA). In short, data from each subject were realigned using a least square approach and the first scan as a reference (Friston et al 1995a). Following realignment, all images were transformed into a standard space (Friston et al 1995a; Talairach and Tournoux 1988) and then smoothed using a 12-mm FWHM isotropic kernel. A design matrix was specified, according to the general linear model (Friston et al 1995b). It included the global activity as confounding covariate (Friston et al 1990). The condition effects were first estimated at each and every voxel. The analysis used linear contrasts to identify the brain regions where rCBF was significantly increased (II+III-I) or decreased (I-II-III) in hypnosis as compared to normal alertness. The areas more active during hypnosis with color hallucination than during hypnosis alone (III-II) were also looked for. Finally, the analysis looked for areas more active while listening to autobiographical evocation than at rest (V-IV).

The resulting set of voxel value for each contrast constituted a map of the t statistic (SPM{ t }). The SPM{ t } were then transformed to the unit normal distribution (SPM{ Z }) and thresholded at $p < .001$ ($Z = 3.09$). The resulting foci of activation were finally characterized in terms of peak height over the entire volume analyzed, [$p(Z_{max} > u)$], which corresponds to a corrected p value $< .05$ (Friston et al 1991, 1994, 1995b).

Results

Experiment 1

All subjects readily entered the HS when HS induction was begun. They remained in the HS until the end of the fifth scan, as requested by the experimental protocol.

During the experimental session, EEG recordings did not show any sign of sleep (spindles, K complexes). During HS, the waking alpha rhythm was fragmented and replaced by periods of slower (theta) activities. Oculograms systematically showed slow roving eye movements. EMG recordings were characterized by a decreased muscular tone.

During HS with color hallucination, all subjects reported having successfully obtained the desired color.

Table 1. Localization^a and Statistical Results^b Concerning the Local Maxima of the Brain Areas Where rCBF Is Significantly Higher or Lower in Hypnotic State than during Imaging Autobiographical Material in "Alert" State

Side	Cerebral area	BA	x	y	z	Z score	p (corrected)	
Increases in HS								
Left	Occipital cortex	18	-24	-96	-4	4.30	.032	
			-30	-76	0	4.71	.006	
			-24	-82	0	5.05	.001	
		19	-30	-68	-4	4.37	.024	
			-20	-62	36	5.37	<.001	
Right	Occipital cortex	18	-50	-56	-20	4.92	.002	
			2	-78	-4	4.73	.006	
Left	Inferior parietal lobule	40	6	-70	-8	4.24	.039	
			-24	-48	28	5.66	<.001	
Left	Precentral cortex	4	-40	-34	32	4.88	.003	
			-48	-8	32	4.63	.008	
Left	Prefrontal cortex	4/6	-36	-4	32	4.39	.022	
			4/43	-42	-10	20	4.27	.035
			-26	-22	36	4.44	.018	
		45	-28	26	8	5.45	<.001	
			-24	22	16	5.16	.001	
Right	Anterior cingulate cortex	24/32	-28	12	20	4.61	.009	
			14	32	16	4.43	.019	
Right	Cerebellum		16	-52	-28	5.85	<.001	
			10	-64	-12	4.96	.002	
Decreases in HS								
Left	Temporal cortex	20	-56	-16	20	4.71	.006	
			-46	0	20	4.91	.003	
			-60	-34	8	4.23	.041	
		38	-26	16	20	5.29	<.001	
			-40	8	20	4.47	.017	
Right	Temporal cortex	21	-46	-64	4	4.41	.021	
			48	0	16	7.11	<.001	
			60	-24	4	5.28	<.001	
		22	56	-30	4	5.12	.001	
			-4	26	8	4.86	.003	
Medial	Prefrontal cortex	8	-6	12	8	4.17	.050	
			-4	26	8	4.86	.003	
			-6	12	8	4.17	.050	
		9	-4	50	4	4.82	.004	
			10	0	50	8	4.22	.042
Right	Premotor cortex	6	42	2	4	5.64	<.001	
Medial	Precuneus	7	-2	-56	4	5.70	<.001	
Right	Cerebellum		18	-82	-28	4.35	.026	

^aCoordinates are defined in the stereotaxic space of Talairach, relative to anterior commissure. x represents the lateral distance from midline (positive = right); y is the anteroposterior distance from anterior commissure (positive = anterior); z represents the rostrocaudal distance from the bicommissural plane (positive = rostral).

^bThe areas are significant at a threshold of $p = .001$, by reference to unit normal distribution ($Z = 3.09$), and at a threshold of corrected $p < .05$ (corrected p , the probability that the regional rCBF variation could have occurred by chance over the entire volume analyzed).

Significant increases in rCBF during hypnosis (conditions II and III) as compared to normal alertness (condition I) were observed in four regions (Table 1, Figure 1A). The largest excursion set was left-sided and involved extrastriate visual cortex [Brodmann's area (BA) 18, 19, 37], inferior parietal lobule (BA 40), precentral and adjacent premotor (BA 6) cortex, and the depth of ventrolateral prefrontal cortex (BA 45), close to the insular cortex. The second area was right-sided and involved deep cerebellar nuclei and prefrontal cortex (BA 18). The two last areas are the right anterior cingulate cortex (BA 24/32) and left

occipitotemporal cortex (BA 37). Significant decreases in rCBF during hypnosis as compared to normal alertness (Table 1, Figure 1B) were observed in left temporal cortex (BA 20, 21, 38, 39), right temporal cortex (BA 21, 22), medial prefrontal cortex (BA 8, 9, 10), posterior cingulate (BA 39) and adjacent precuneus (BA 7), right premotor cortex (BA 6/8), and right cerebellar hemisphere. No significant rCBF variations were detected between hypnosis with and without forced color hallucination.

The comparison of conditions III and II (effects of color hallucinations during HS) provided no significant results.

ery tasks (Kosslyn et al 1996) and would be involved in the programming of the building up of the mental image or in the maintenance of image in memory. In this respect, the left-sided lateralization is not easily explained. We do not feel that prefrontal activation could reflect subvocal subjects' vocalization, because orofacial movements are usually less frequent in hypnosis. Finally a right-sided activation of anterior cingulate cortex would probably reflect the attentional effort necessary for the subject to internally generate mental imagery (Devinsky et al 1995; Posner and Petersen 1990).

Some cortical areas are significantly less active during hypnosis than during the alert state. These temporal deactivations might simply emphasize that autobiographical evocation is, in contrast to HS, characterized by a prominent activation of anterior temporal lobe structures (experiment 2 and Fink et al 1996). Alternatively, the deactivation of anterior parts of both temporal lobes could also indicate that subjects did not resort to auditory mental imagery, which is known to activate temporal areas (Zatorre et al 1996). It could also be explained by the experimental conditions. The examiner's speech rate was lower during the hypnosis than during alert conditions. This parameter is known to influence the activity of left superior temporal cortex (Price et al 1992). Likewise, processing of pitch (which was lower and more monotonous during HS) depends on right hemisphere structures (Zatorre et al 1992; Zatorre and Samson 1991).

The deactivation of precuneus has been reported during visual discrimination tasks, when visual stimulus is physically present (Shulman et al 1996). In contrast, precuneus is usually activated in tasks requiring mental imagery (Kosslyn et al 1996), long-term memory (Grasby et al 1993), and visual attention (Corbetta et al 1993). The deactivation of precuneus is certainly an important metabolic feature distinguishing hypnotic state from alert visual mental imagery.

The mesial frontal deactivation remains speculative, as the function of this part of the prefrontal cortex remains fragmentary. Such deactivation has been reported in several tasks, such as visual discrimination (Shulman et al 1996) and mental arithmetics (Ghatan et al 1996). It would reflect the interruption of tasks going on during alert condition, irrelevant to the HS, such as unconstrained monitoring of environment, emotional state, or thought processes.

Comparison with Other Internally Generated Mental Experiences

Hypnotic state should be distinguished from other types of internally generated, polymodal perceptuomotor experiences, the functional anatomy of which has recently been

approached with PET: dreams during REM sleep in normal subjects (Maquet et al 1996), and hallucinations in schizophrenic patients (Silbersweig et al 1995).

In the present study, no subjects presented polygraphic evidence of slow sleep (sleep spindles, K complexes, or large-amplitude slow waves) or REM sleep (especially complete atonia). The distribution of regional cerebral blood flow during HS is mainly cortical and does not seem to activate the pons, the thalami, and amygdaloid complexes, in contrast to what has been observed in REM sleep with dreaming (Maquet et al 1996).

Likewise, HS differs from the schizophrenic hallucinations (estimated on a group of patients) by the absence of subcortical and paralimbic activation and by the activation of lateral prefrontal cortex (Silbersweig et al 1995).

Conclusions

Taken together, these results suggest that, in our experimental conditions, HS is a particular cerebral waking state where the subject, seemingly somnolent, experiences a vivid, multimodal, coherent, memory-based mental imagery that invades and fills the subject's consciousness.

PM is Research Associate at the Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS). This research was supported by FNRS grant number 3.4553.95.

The authors are greatly indebted to Professor R.S.J. Frackowiak and Doctor K.J. Friston (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, U.K.) for having kindly provided the statistical parametric mapping software, and to Mrs. Christiane Meesters, Mr. Patrick Hawotte, and Mr. Marcel Piérrard for their technical assistance.

References

- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE (1993): A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13:1202-1226.
- Crawford HJ, Gur RC, Skolnick B, Gur RE, Benson DM (1993): Effects of hypnosis on regional cerebral blood flow during ischemic pain with and without suggested hypnotic analgesia. *Int J Psychophysiol* 15:181-195.
- De Betz B, Sunnen G (1985): *A Primer of Clinical Hypnosis*. Littleton, MA: PSG Publishing.
- Decety J, Perani D, Jeannerod M, et al (1994): Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* 371:600-602.
- Degueldre C, Quaglia L (1992): Performance evaluation of a new whole body positron tomograph: The ECAT 951/31 R. *Proc. XIVth Ann. Int. Conf. IEEE. EMBS*. pp 1831-1833.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279-306.
- Diehl BJM, Meyer HK, Ulrich P, Meinig G (1989): Mean hemispheric blood perfusion during autogenic training and hypnosis. *Psychiatry Res* 29:317-318.

- Farah MJ (1984): The neurological basis of mental imagery: A component analysis. *Cognition* 18:245-272.
- Faymonville ME, Fissette J, Mambourg PH, Roediger L, Joris J, Lamy M (1995): Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Reg Anesth* 20:145-151.
- Faymonville ME, Mambourg PH, Albert A, Joris J, Fissette J, Lamy M (1996): Psychological approaches during conscious sedation: Hypnosis versus stress reducing strategies. A prospective randomized study. *Br J Anaesthesia* 76 (suppl 2):A21.
- Faymonville ME, Mambourg PH, Joris J, et al (1997): Psychological approaches during conscious seation. Hypnosis versus stress reducing strategies: A prospective randomized study. *Pain* 73:361-67.
- Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD (1996): Cerebral representation on one's past: Neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 16:4275-4282.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RSJ (1990): The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:458-466.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1991): Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metabol* 11:690-699.
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC (1994): Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapping* 1:210-220.
- Friston K, Ashburner J, Frith C, Poline JB, Heather J, Frackowiak RSJ (1995a): Spatial realignment and normalization of images. *Hum Brain Mapping* 2:165-189.
- Friston K, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995b): Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Hum Brain Mapping* 2:189-210.
- Ghatan PH, Ingvar D, Stone-Elander S, Ingvar M (1996): Serial seven, an arithmetic test of working memory and attention, a PET study. *Neuroimage* 3:S179.
- Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ (1993): Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory functions. *Brain* 116:1-20.
- Grond M, Pawlik G, Walter H, Lesch OM, Heiss WD (1995): Hypnotic catalepsy-induced changes of regional cerebral glucose metabolism. *Psychiatry Res* 61:173-179.
- Halama P (1989): Die Veränderung des corticalen Durchblutung vor und in Hypnose. *Exp Klin Hypnose* 1:19-26.
- Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, et al (1991): Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:1621-1625.
- Hilgard ER, Lauer LW, Morgan AH (1963): *Manual for Standard Profile Scales of Hypnotic Susceptibility, Forms I and II*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Kosslyn SM, Alpert NM, Thompson WL, et al (1993): Visual mental imagery activates topographically organized visual cortex: PET investigations. *J Cogn Neurosci* 5:263-287.
- Kosslyn SM, Sukel KE, Thompson WL, Alpert NL (1996): Two types of image generation: A PET investigation. *Neuroimage* 3:S212.
- Maquet P, Péters JM, Aerts J, et al (1996): Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature* 383:163-166.
- Meyer VK, Diehl BJM, Ulrich PT, Meinig G (1989): Änderungen der regionalen kortikalen Durchblutung unter Hypnose. *Z Psychosom Med* 35:48-58.
- Plum F, Posner JB (1980): *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed. Philadelphia: Davis.
- Posner M, Petersen S (1990): The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25-42.
- Sergent J, Ohta S, MacDonald B (1992): Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 115:15-36.
- Shulman GL, Buckner RL, Corbetta M, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE (1996): Consistent cortical blood flow decreases during active visual tasks relative to passive viewing. *Neuroimage* 3:S197.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al (1995): A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176-179.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al (1995): Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 73:373-386.
- Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: George Thieme Verlag.
- Zatorre RJ, Samson S (1991): Role of the right temporal neocortex in retention of pitch in auditory short-term memory. *Brain* 114:2403-2417.
- Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A (1992): Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256:846-849.
- Zatorre RJ, Halpern AR, Perry DW, Meyer E, Evans AC (1996): Hearing in the mind's ear: A PET investigation of musical imagery and perception. *J Cogn Neurosci* 8:29-46.

Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis

*M.E. Faymonville, S. Laureys, C. Degueldre, G. Del Fiore, A. Luxen, G. Franck,
M. Lamy, P. Maquet*

Anesthesiology 92 :1257-1267, 2000

Anesthesiology
2000; 92:1257-67
© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc.
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Neural Mechanisms of Antinociceptive Effects of Hypnosis

Marie Elisabeth Faymonville, M.D., Ph.D.,* Steven Laureys, M.D., Ph.D.,† Christian Degueldre, Ph.D.,‡
Guy Del Fiore, Ph.D.,§ André Luxen, Ph.D.,|| Georges Franck, M.D., Ph.D.,# Maurice Lamy, M.D., Ph.D.,**
Pierre Maquet, M.D., Ph.D.††

Background: The neural mechanisms underlying the modulation of pain perception by hypnosis remain obscure. In this study, we used positron emission tomography in 11 healthy volunteers to identify the brain areas in which hypnosis modulates cerebral responses to a noxious stimulus.

Methods: The protocol used a factorial design with two factors: state (hypnotic state, resting state, mental imagery) and stimulation (warm non-noxious vs. hot noxious stimuli applied to right thenar eminence). Two cerebral blood flow scans were obtained with the ¹⁵O-water technique during each condition. After each scan, the subject was asked to rate pain sensation and unpleasantness. Statistical parametric mapping was used to determine the main effects of noxious stimulation and hypnotic state as well as state-by-stimulation interactions (i.e., brain areas

that would be more or less activated in hypnosis than in control conditions, under noxious stimulation).

Results: Hypnosis decreased both pain sensation and the unpleasantness of noxious stimuli. Noxious stimulation caused an increase in regional cerebral blood flow in the thalamic nuclei and anterior cingulate and insular cortices. The hypnotic state induced a significant activation of a right-sided extrastriate area and the anterior cingulate cortex. The interaction analysis showed that the activity in the anterior (mid-)cingulate cortex was related to pain perception and unpleasantness differently in the hypnotic state than in control situations.

Conclusions: Both intensity and unpleasantness of the noxious stimuli are reduced during the hypnotic state. In addition, hypnotic modulation of pain is mediated by the anterior cingulate cortex. (Key words: Functional neuroimaging; pain; statistical parametric mapping.)

This article is featured in "This Month in Anesthesiology."
Please see this issue of ANESTHESIOLOGY, page 5A.

* Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.

† Research Fellow, Cyclotron Research Centre and Department of Neurology.

‡ Research Fellow, Cyclotron Research Centre.

§ Senior Research Associate, Cyclotron Research Centre.

|| Professor, Cyclotron Research Centre.

Professor, Cyclotron Research Centre and Department of Neurology.

** Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.

†† Senior Research Associate, Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique, Belgium.

Received from the Departments of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Neurology, and the Cyclotron Research Centre, University Hospital of Liège, Liège, Belgium. Submitted for publication March 12, 1999. Accepted for publication November 4, 1999. Supported by grant No. 3.4536.99 from the Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique, Belgium; by the Reine Elisabeth Medical Foundation, Belgium; and by research funds of the University of Liège, Liège, Belgium.

Address reprint requests to Dr. Faymonville: Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital of Liège B35, 4000 Liège, Belgium. Address electronic mail to: anesrea@ulg.ac.be

HYPNOSIS combined with slight conscious intravenous sedation (hypnosédation) and local anesthesia offers a valuable alternative to traditional general anesthesia.¹⁻⁴ In our center, the technique has been used in more than 1,800 surgical interventions since 1992. The effectiveness of hypnosis in producing analgesia has been demonstrated by two clinical studies. A retrospective study first showed that hypnosis as an adjunct procedure to conscious intravenous sedation provides significant perioperative pain and anxiety relief. These benefits were obtained despite a significant reduction in drug requirements.¹ A prospective randomized study confirmed these observations.²

In a recent positron emission tomography (PET) study aimed at differentiating cortical areas involved in pain affect, Rainville *et al.*⁵ used hypnotic suggestions to alter selectively the unpleasantness of remained noxious stimuli, without changing the perceived intensity. In these conditions, anterior cingulate cortex (ACC) activity was shown to be selectively correlated with unpleasantness. However, our experimental design differed in that volunteers were asked to rate unpleasantness and perceived intensity of noxious stimuli without a specific demand to

maintain either one or the other constant. By this it is meant that subjects were not asked to actively induce analgesia but only to recall pleasant life experiences, without any reference to pain perception.^{1,2} The rationale of the present study was to explore the brain mechanisms underlying the modulation of pain perception proper to our clinical hypnotic protocol.

Materials and Methods

Subjects

This study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège. Healthy right-handed drug-free unpaid volunteers were considered for selection after written informed consent was obtained. From a cohort of 30 screened subjects, 11 (4 women, 7 men; mean age, 31.7 yr; age range, 27–55 yr) were selected because they were scored as highly hypnotizable subjects (score > 8 of 12) according to a French version of the Stanford Hypnotic Susceptibility Scale-Form C.⁶ During the selection procedure, which took place several weeks before the experimental session, detailed information about pleasant life experiences that the subject wanted to use during the experiment was obtained through a semistructured interview.

Experimental Design

Experimental Conditions. The experiment followed a factorial design with two factors: stimulation (warm non-noxious *vs.* hot noxious) and state (resting state [RS], mental imagery [MI], hypnotic state [HS]).

In the first condition (RS), the subjects were asked to empty their minds and remain immobile. In the second condition (MI), during the interscan interval, the subjects listened to sentences containing pleasant information taken from their own past. Subjects were instructed to vividly imagine a pleasurable autobiographical memory. The subjects were urged not to try to enter in the HS. During 90-s scanning periods, the experimenter remained silent. Subjects confirmed by a foot movement that they used MI. In the third condition (HS), the subjects were scanned after the HS was induced. This condition started with a 3-min induction procedure involving muscle relaxation. Subjects were then invited to reexperience their pleasant autobiographical memory. As in clinical conditions, permissive and indirect suggestions were used to develop and deepen the HS. They were continuously given cues for maintaining an HS. However, during the scans, the experimenter remained

silent. The HS was considered to be present when roving eye movements were observed on oculography and if, just before the scan, the subjects responded by a prearranged foot movement that he/she felt in the HS. Slow ocular movements are regularly observed in the HS in isolation or intermingled with few saccades. This pattern of ocular movements, in conjunction with the subject's behavior, was used to differentiate the HS from other states. Polygraphic recordings ensured that no sleep occurred during the experimental session.

Each subject was scanned twice in both levels of stimulation (non-noxious and noxious) in each of the three states (12 scans per subject). After each measurement, the subjects were asked to verbally rate the noxious stimulus intensity and unpleasantness on a scale from 0 to 10 (for sensation, 0 = no pain sensation, 10 = most intense painful sensation imaginable; for unpleasantness, 0 = not at all unpleasant, 10 = most unpleasant imaginable). To avoid multiple hypnotic inductions, the fifth to eighth scans were always made in HS. The order of the other two states, and of the non-noxious and noxious stimulations, was pseudorandomized over subjects. Subjects were warned that scans started but were not told in which order the different stimulations would occur. Subjects were instructed to keep their eyes closed throughout the experimental session. Ambient noise was reduced to a minimum, and ambient light was dimmed.

Thermal Stimulation. Thermal stimuli were delivered by a Marstock thermal stimulator (Somedic: thermotest Type I; Senselab, Uppsala, Sweden) that delivers calibrated and reproducible thermal stimulations *via* a water-cooled probe (2.5 × 5 cm). The thermode was applied to the thenar eminence of the right hand. The stimuli consisted of a ramp increase from 35°C to the predetermined level during 5 s, a plateau at this temperature for 5 s, and linear return to the baseline temperature for 5 s. This sequence was repeated six times during the scanning period. Thermal stimulation started 10 s before the second frame of the scans.

Before the PET studies, target temperatures that were reproducibly experienced as warm and non-noxious (typically 39°C) or hot and noxious (typically 47°C) were carefully established for each subject before the study. Once established, these individual (non-noxious and noxious) temperatures were used during the corresponding scans. Practice sessions were conducted so that the anxiety and emotional reactions associated with a novel experimental situation or unexpected noxious stimuli would be reduced.

PET STUDY OF PAIN MODULATION BY THE HYPNOTIC STATE

PET and Magnetic Resonance Imaging Acquisitions. Before the scanning session, electrodes were put in place to monitor electroencephalograph (C3-A2 and C4-A1), horizontal electrooculogram, and chin electromyogram. A venous catheter was inserted during local anesthesia in a left antebraclial vein. The subject's head was stabilized by a thermoplastic face mask secured to the head holder (Truscan Imaging, Anapolis, MA). Earphones were adapted to the subject's head, and verbal communications were made at a distance *via* a microphone. Direct visual observation was maintained at all times. A transmission scan was performed to allow a measured attenuation correction. Twelve emission scans were acquired at 8-min intervals in three-dimensional mode using a CTI 951 16/32 scanner (Siemens, Erlangen, Germany). Each scan consisted of two frames: a 30-s background frame and a 90-s frame. The slow intravenous water ($H_2^{18}O$) infusion was begun just before the second frame to observe the head curve rising within the first 10 s of this frame. Six to eight millicuries (222–296 MBq) were injected for each scan, in 10 ml saline, over a period of 20 s. The infusion was totally automated so as not to disturb the subject during the scanning periods. Data were reconstructed using a Hanning filter (cutoff frequency: 0.5 cycle/pixel) and corrected for attenuation and background activity.

A high resolution (voxel size: $0.96 \times 0.96 \times 1.35$ mm) T1-weighted structural magnetic resonance imaging scan was obtained for each subject on a 1.5 T imager (Magnetom, Siemens) a few days after the PET session.

PET Data Analysis

Positron emission tomography data were analyzed using the statistical parametric mapping software (SPM96 version; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, United Kingdom⁷) implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA). In short, data from each subject were realigned using a least square approach and the first scan as a reference.⁸ PET data were then coregistered to individual T1-weighted magnetic resonance imaging scans. After realignment, all images were transformed into a standard space^{8,9} and then smoothed using a 16-mm full width at half-maximum isotropic kernel.

Two separate statistical analyses were performed. The first one was based on categorical comparisons, and the second used a multiple regression approach. For categorical comparisons, the design matrix¹⁰ included the 12 conditions (scans) for each subject. For the regression analysis, the design matrix consisted of three covariates

of interest: the pain ratings, the experimental states, and a covariate representing the interaction between ratings of pain perception and the states (the HS *vs.* control states). The state regressor consisted of dummy variables (-1 for RS and MI scans and 1 for the HS scans). The use of pain ratings and states as regressors allowed the assessment of main effects of pain perception and the HS condition, respectively. These two covariates were centered, orthogonalized, and multiplied, element by element, to form the third covariate, which thus represented a state-by-stimulation interaction covariate. The rationale of similar types of analysis was described by Friston *et al.*¹¹ In essence, this analysis looks for a difference in the slope of regression between cerebral blood flow (CBF) and pain ratings between the HS and the other states.

In both types of analysis, the design matrix also included the block effect as a confounding covariate.¹² Global flow normalization was performed by proportional scaling. Furthermore, the RS and MI were considered together and contrasted to the HS. The collapse of these states into a single one was considered when behavioral data showed no significant difference in pain ratings between them (see Results).

The resulting set of voxels for each contrast constituted a map of the *t* statistic (SPM{*t*}). The SPM{*t*} were then transformed to the unit normal distribution (SPM{*z*}). Whatever the analysis, the first step was to identify the main effects of pain and hypnosis. In these contrasts, hypotheses existed as to which brain areas should be found activated. Results were thus considered significant at $Z = 3.09$ ($P < 0.001$, uncorrected). Based on previous literature, the main effect of noxious stimulation was considered in upper midbrain, thalamic nuclei, lentiform nuclei, primary and secondary somatosensory cortexes, the insula, and the ACC. On the basis of our previous study,¹³ the effect of hypnosis was suspected to occur bilaterally in the occipital regions and the ACC or on the left side in parietal, motor areas, and the ventrolateral prefrontal cortex.

However, the particular interest of the present study was in the state-by-stimulation interaction, looking for the brain areas that would be more (or less) activated by noxious stimulation during the HS than in other states. For this purpose, we considered the analysis as exploratory and used a more conservative level of significance (*i.e.*, $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons at the voxel level).¹⁰

Results

Behavioral Data

The average temperature used for warm non-noxious and noxious stimulation was, respectively, $39.1^{\circ}\text{C} \pm 0.3$ and $47.2^{\circ}\text{C} \pm 1.1$ (mean \pm SD).

Figure 1 shows ratings of unpleasantness and pain sensation after thermal non-noxious and noxious stimulation in RS, MI, and HS. A three-way analysis of variance with state (RS, MI, and HS) and thermal stimulation (non-noxious vs. noxious) as independent factors, and rating (unpleasantness vs. pain intensity) as within-subject variables, revealed no significant effect of the rating variable [$F(1,126) = 1.07$; $P > 0.30$], indicating that the

rating scale for unpleasantness did not differ from the one for pain intensity. The interaction between state and thermal stimulation on ratings was significant [$F(2,126) = 9.66$; $P < 0.001$], demonstrating that subjects experienced noxious stimulation differently when at rest, distracted, or in the HS. A Tukey honest significant difference *post hoc* test showed that the state effect was only significant for the HS versus RS ($P < 0.001$) and versus MI ($P < 0.001$) but not for MI versus RS ($P > 0.440$).

PET Data

Categoric Comparisons. The SPM had 110 residual degrees of freedom, a smoothness estimate of $13.2 \times 14.3 \times 14.7$ mm and was composed of 193,799 voxels (*i.e.*, 553.6 resolution elements).

When all conditions were considered together, the main effect of pain, as compared with non-noxious stimulation, consisted of an activation in both thalamic nuclei (predominantly on the right side), in the right caudate nucleus, and in a region encompassing the left insula and the ACC (fig. 2B and table 1). Other regions that were not expected *a priori* were also significantly activated: the right dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann's area [BA] 8), and the orbitofrontal cortex on both sides.

When the analysis concerned only "alert" states (RS and MI), the main effect of noxious stimulation was observed in the left insular cortex (fig. 2C and table 1). The left orbitofrontal cortex was also activated, although it was not included in our *a priori* hypotheses.

In the HS, activation was observed in response to noxious stimulation in an area encompassing the ACC (both BA 24 and 32), right caudate, left caudate, and left putamen (fig. 2D and table 1). Further activation was found in a region involving the right thalamus and extending caudally to the upper midbrain. Other regions were also found activated but were not predicted *a priori*: the right orbitofrontal cortex, the right dorsolateral prefrontal cortex (BA 9), and the right inferior parietal lobule (BA 40).

The comparison between the HS and the other two states (RS and MI) showed activation in the right extrastriate area (BA 19; fig. 3 and table 1). More anteriorly, activated sites were present in the right ACC, one of which crossed the border between the ACC and the corpus callosum.

The state-by-stimulation interaction (table 1) looked for brain areas that would be more activated by hot noxious (as compared with non-noxious) stimuli, in the context of the HS (as compared with RS and MI). This

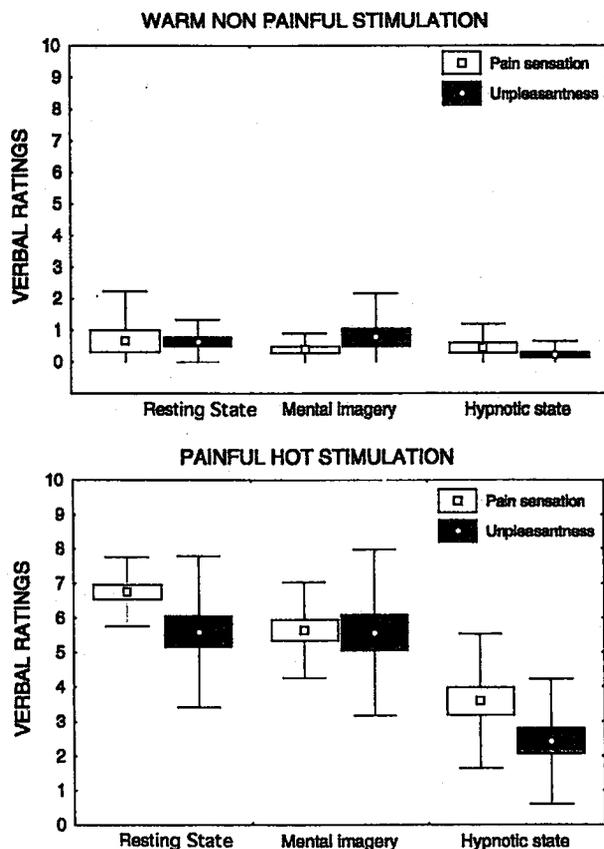


Fig. 1. Ratings of noxious sensation and unpleasantness during the three states (RS = resting state; MI = mental imagery; HS = hypnotic state). Note that hot noxious stimuli had higher ratings than warm non-noxious ones. Ratings for noxious sensation and unpleasantness are not significantly different from each other. For noxious hot stimuli, ratings are significantly lower during the HS than during RS or MI, whereas RS and MI ratings are not significantly different from each other. Boxes and whiskers represent, respectively, SEMs and SDs.

PET STUDY OF PAIN MODULATION BY THE HYPNOTIC STATE

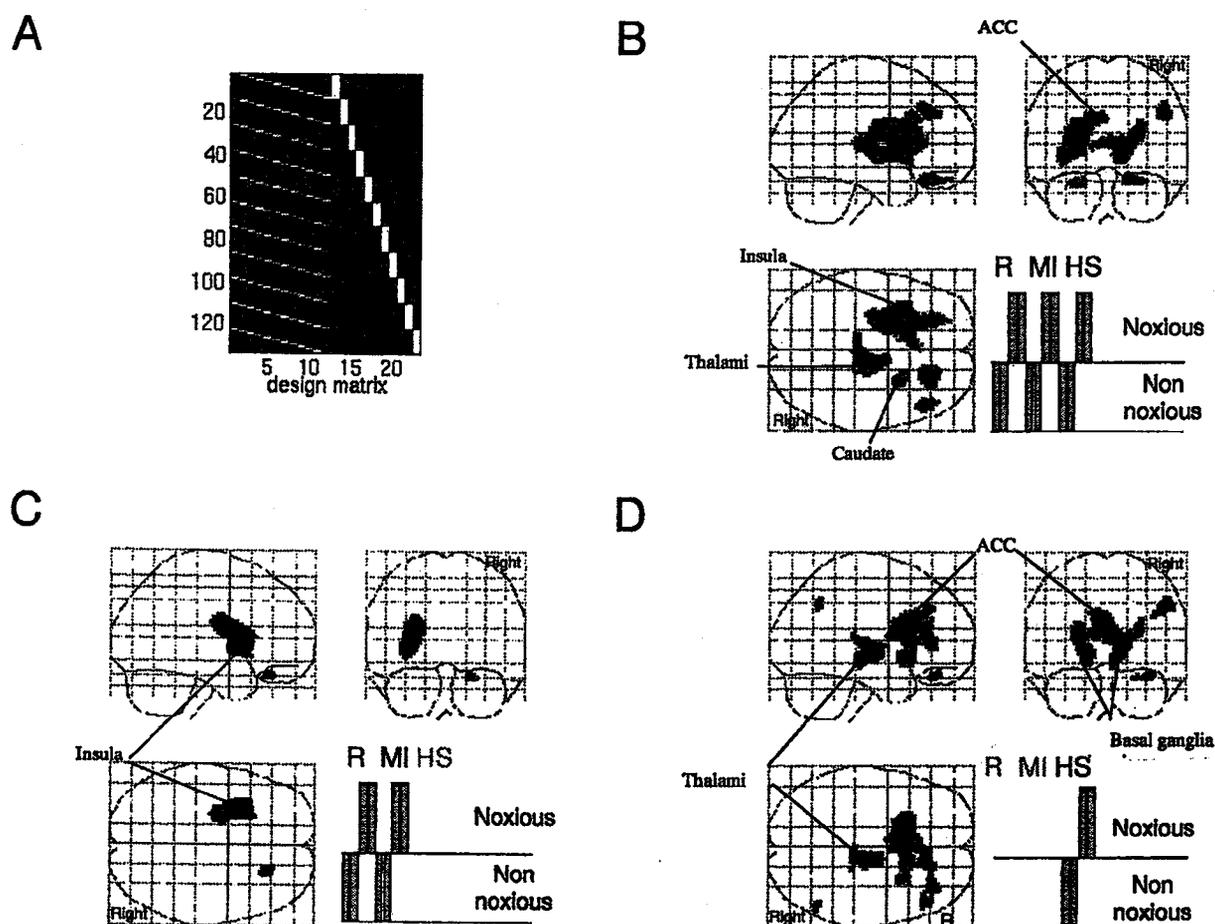


Fig. 2. Categorical comparisons: main effect of noxious simulation. (A) The design matrix included 12 conditions (scans) for each subject. (B) All conditions; (C) non-HS states; (D) HS. The results are displayed in a transparent brain normalized to the reference space of Talairach and Tournoux,⁹ thresholded at $P < 0.001$.

analysis did not show any significant activation at the chosen level for this contrast ($P < 0.05$, corrected for multiple comparisons at the voxel level). However, at the uncorrected level $P < 0.001$, a region across the ACC and corpus callosum ($P = 0.13$ at voxel level; $Z = 4.25$; $x = -2$ mm; $y = 16$ mm; $z = 14$ mm) as well as a medial polar prefrontal area ($Z = 3.38$; $x = 0$ mm; $y = 60$ mm; $z = 26$ mm) were found activated (not shown). No region was found less activated in the HS than in other states during pain perception.

Regression Analysis. The SPM had 118 residual degrees of freedom, a smoothness estimate of $13.4 \times 14.5 \times 14.9$ mm, and was composed of 193,799 voxels (*i.e.*, 539.2 resolution elements).

Using subjects' pain sensation ratings as regressor, the

main effect of noxious stimulation was characterized by a significant activation of an area involving both thalami and caudate nuclei (fig. 4B and table 2). The left insula and the ACC were also found activated. Other (unexpected) regions were found activated in the right orbito-frontal cortex, the right dorsolateral prefrontal cortex (BA 44/46 and 9), and left parietal cortex (BA 40). This mode of analysis does not permit the separate evaluation of the effect of noxious stimulation in alert states and HS.

Significant regression was found with the state covariate in the ACC, indicating an increased CBF in these regions in the HS as compared with RS and MI (fig. 4C and table 2). This activation area continued caudal to the ventral striatum. The left caudate nucleus was also significantly activated.

Table 1. Results from the Categorical Comparisons

Side	Region	x	y	z	Z score
Increases in rCBF caused by noxious stimulation (all conditions)*					
Left	Insula	-28	14	10	5.16
Left	Anterior cingulate cortex	-8	22	30	3.39
Right	Thalamus	18	-22	8	3.76
Left	Thalamus	-10	-26	8	3.34
Right	<i>Dorso-lateral prefrontal cortex</i>	4	34	38	3.83
Right	<i>Orbito-frontal cortex</i>	-24	38	-24	3.93
Left	<i>Orbito-frontal cortex</i>	24	32	-24	4.91
Right	<i>Caudate nucleus</i>	24	10	18	3.90
Increases in rCBF caused by noxious stimulation (R and MI)*					
Left	Insula	-30	12	8	4.61
Right	<i>Orbito-frontal cortex</i>	24	32	-24	3.99
Increases in rCBF caused by noxious stimulation (the HS alone)*					
	Anterior cingulate cortex (BA 24)	-2	18	22	4.52
	Anterior cingulate cortex (BA 32)	2	28	22	3.77
Right	Thalamus	12	-14	0	3.77
Left	Putamen	-24	16	8	3.67
	Mesencephalon	4	-28	-8	3.64
Right	<i>Orbito-frontal cortex</i>	34	36	-22	3.74
Right	<i>Dorso-lateral prefrontal cortex</i>	46	34	36	3.54
Right	<i>Inferior parietal lobule</i>	50	-58	42	3.27
Right	<i>Caudate nucleus</i>	6	14	10	3.57
Left	<i>Caudate nucleus</i>	-10	4	18	3.35
Increases in rCBF caused by the HS as compared to both R and MI state					
Right	Anterior cingulate cortex (BA 24)	8	34	2	3.73
Right	Anterior cingulate cortex	18	14	24	3.52
Right	Extrastriate cortex	50	-74	-10	3.51
Interaction state by stimulation†					
	<i>Anterior cingulate cortex/corpus callosum</i>	-2	16	14	4.25
	<i>Medial prefrontal cortex</i>	-2	16	14	4.25

* In italics, the regions significant at $P < 0.001$ (uncorrected) that were not expected to be activated.

† In italics, the regions that were significant at $P < 0.001$ but did not survive correction for multiple comparisons at the voxel level ($P < 0.05$).

Finally, a significant interaction between pain sensation ratings and state (fig. 4D and table 2) was observed in a region involving the ACC ($P = 0.047$; $Z = 4.51$; BA 24; $x = -2$; $y = 18$; $z = 22$). This region spreads rostral to area 32, reaching the vicinity of medial BA 9 and caudal toward the corpus callosum. The voxel with maximum Z value is located in the supracallosal part of the midcingulate cortex (fig. 5A). In the specific context of hypnosis, and in contrast to the control states, the ACC regional CBF increases proportionally to pain sensation (fig. 5B). Similar results were observed using pain unpleasantness ratings. Again, no region was found less activated in the HS than in other states during the application of noxious stimuli.

DISCUSSION

Authenticity of HS

It is clear that our experimental protocol relies critically on the recognition of the HS and its differentiation from control states, in particular MI. Three arguments corroborate the presence of the HS in our subjects during scanning. First, the recording of slow ocular movements has proven a valuable parameter in our clinical and research protocols. These eye movements cannot be willfully mimicked.¹⁴ At the very least, their recording rules out the presence of a simulated state. Second, the subject's behavior is characterized by an intense muscular relaxation, a decrease in heart and respiratory rates,

PET STUDY OF PAIN MODULATION BY THE HYPNOTIC STATE

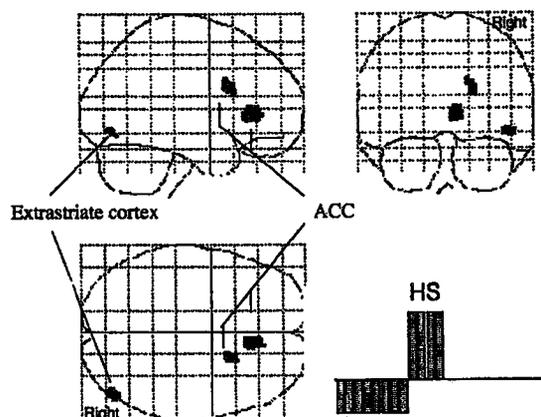


Fig. 3. Categorical comparisons: main effect of state. Increases in the hypnotic state (HS) as compared with the other states. The design matrix is the same as in Fig. 2. The results are displayed in a transparent brain normalized to the references space of Talairach and Tournoux,⁹ thresholded at $P < 0.001$.

and a sluggishness in verbal and motor response that are more marked than at rest or during MI. In this respect, our subjects' behavior corresponded to our clinical observation. Third, a statistically significant decrease in pain ratings was observed during the HS only, a finding that is in agreement with our clinical practice.^{2,15} Furthermore, our subjects testified that they were in the HS before each scan and confirmed their hypnotic experience during debriefing. Each of these points, taken in isolation, does not prove the presence of the HS in our subjects, but together they form a body of arguments that, by their cooccurrence, strongly suggest that this was indeed the case.

Main Effects of Noxious Stimulation

When all conditions are considered together, regional CBF increases in response to noxious stimulation in various brain areas related to pain perception: thalamic nuclei and anterior cingulate and insular cortices. These three sites are most commonly reported as activated during noxious stimulation.¹⁶ We did not observe any significant activation of somatosensory areas (SI and SII), but these cortical regions are not systematically reported in the literature.¹⁷ More specifically, the lack of activation may be related to our mode of stimulation, which includes a tonic aspect and does not optimize SI/SII activation.¹⁷⁻¹⁹

The thalamic activation, although bilateral, was predominantly ipsilateral to the stimulation. Most studies of pain perception with PET reported contralateral tha-

lamic activation, although it may also be lacking.¹⁶ However, Adler *et al.*²⁰ and Rainville *et al.*⁵ (quoted by Derbyshire *et al.*¹⁷) found bilateral thalamic activation, the latter with a reportedly ipsilateral predominance. Likewise, ipsilateral thalamic activation was observed for mildly painful stimulation and not for more painful stimuli.¹⁶ The reason for this particular thalamic distribution may also be related to the tonic mode of noxious heat stimulation, as suggested by Derbyshire *et al.*¹⁷

When alert states are considered in isolation, the insular cortex contralateral to the noxious stimulation was the only cortical area to be significantly activated. The insular cortex is among the brain areas that are most frequently reported as activated in response to noxious stimulation.^{16,17,19,21-23} More intriguing is the lack of activation in other brain areas, in particular the thalamic nuclei and the ACC. This is in contrast to other reports of functional neuroanatomy of the central processing of noxious stimuli.^{5,16,17} These negative results may be caused by various factors. Despite the restricted number of observations per subject in alert states (eight scans per subject), a lack of statistical power is unlikely to be relevant here because there were 110 residual degrees of freedom in our (categorical) design matrix. Furthermore, significant activation in ACC was found in the HS alone, where the number of observations is even fewer (four scans per subject). We already pointed out the effect of a tonic, rather than phasic, noxious stimulation on the regional CBF increases as detected by SPM. The intensity of the stimulation is also of importance. For instance, the thalamic nuclei and the ACC are not activated by "just painful" stimuli but were activated by "moderately painful" stimulations.¹⁶ This factor is probably not relevant in the present study because the target temperature for non-noxious and noxious stimulations was set for each subject before the scanning session. As indicated by subjects' ratings, the non-noxious and noxious stimuli could be easily discriminated. Finally, a carry-over of the antinociceptive effect of the HS during the post-HS control scans remains possible. Indeed, pain ratings for post-HS scans tended to be lower than pre-HS values, although this variation was not significant (e.g., for noxious sensation, before HS: 5.9 ± 2.2 ; after the HS: 5.3 ± 2.3). In addition, in our clinical studies, postoperative pain was significantly lower in the hypnosis group despite a standardized prescription of postoperative analgesics.² In these conditions, mixing pre-HS and post-HS scans may have averaged out some regional activations.

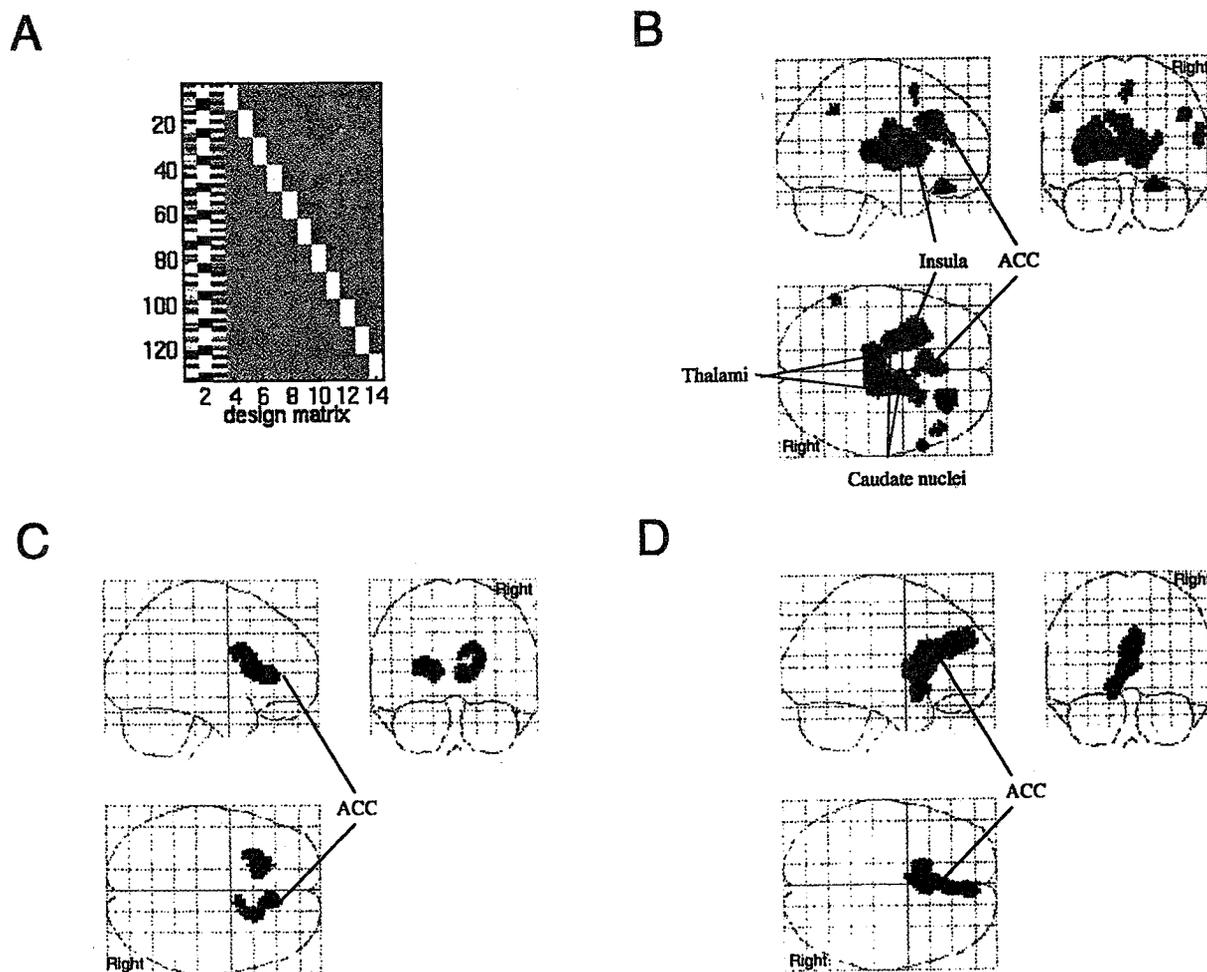


Fig. 4. Multiple regression analysis. (A) The design matrix included three covariates of interest: the pain ratings, the experimental states, and a covariate representing the interaction between ratings of pain perception and the states (the hypnotic state vs. control states). (B) Main effects of pain perception. (C) Main effect of state (Increases in the hypnotic state as compared with the two other states). (D) State-by-condition interaction. The results are displayed in a transparent brain normalized to the reference space of Talairach and Tournoux⁹ thresholded at $P < 0.001$.

Main Effects of the HS

We previously reported that the functional neuroanatomy of the HS was characterized by the activation of a widespread, mainly left-sided, set of cortical areas involving occipital, parietal, precentral, premotor, ventrolateral prefrontal cortices, and a few right-sided regions: occipital and anterior cingulate cortices.¹³ These results were recently confirmed by another group.²⁴ In the present study, regional CBF distribution during the HS differed from alert states only by a significant activation of a right-sided extrastriate area and the ACC. The differences in activation patterns are likely to be a result of the experimental conditions. In our previous experiment,

subjects in the HS were verbally accompanied during the entire hypnotic session, including during the scanning periods. The only instructions were to enter the HS and let the HS imagery invade their consciousness. In the present experiment, during the hypnotic session, the experimenter remained silent during the scanning periods, and thermal stimuli were administered. It is probable that, in these conditions, and although the subjects were not explicitly instructed to do so, most of the mentation in the HS was directed toward reducing pain perception. This would explain the predominant activation of the ACC, but we currently have no means to substantiate this.

PET STUDY OF PAIN MODULATION BY THE HYPNOTIC STATE

Table 2. Results from the Regression Analysis

Side	Region	x	y	z	Z score
Increases in rCBF due to pain ratings*					
Left	Insula	-30	10	16	4.94
	Anterior cingulate (BA 32)	-2	26	30	4.08
	Anterior cingulate (BA 24)	-6	12	30	3.23
Left	Thalamus	-12	-24	10	4.26
Right	Thalamus	10	-6	4	4.39
Right	Orbito-frontal cortex	22	34	-24	4.76
Right	Dorso-lateral prefrontal cortex (BA 44/46)	62	18	22	3.62
Right	Dorso-lateral prefrontal cortex (BA 9)	50	30	34	3.43
Left	Parietal cortex (BA 40)	-56	-54	44	3.64
Right	Caudate nucleus	14	14	10	3.36
Left	Caudate nucleus	-20	-4	16	3.60
Increases in rCBF due to the HS as compared to both R and MI states*					
Right	Anterior cingulate cortex (BA 24)	8	34	6	3.89
Right	Caudate nucleus	14	22	4	3.18
Left	Caudate nucleus	-18	24	12	3.95
Interaction state by stimulation					
	Anterior cingulate cortex	-2	18	22	4.51

* In italics, the regions significant at $P < 0.001$ (uncorrected) that were not expected to be activated.

These results shed further light on brain function in the HS. The HS does not rely on a stereotyped brain organization, as is the case for well-defined states of vigilance such as sleep stages.^{25,26} On the contrary, in the HS, brain work may be directed at will to certain tasks. In our case, perception of noxious stimulation was at the center of subjects' concern. Other cognitive tasks may be generated during the HS, such as memory recall and automatic writing. Each of these cerebral functions is likely to correspond to a different brain activation pattern in the HS. This suggestion is in good agreement with the results of Grond *et al.*,²⁷ showing that hypnotically induced catalepsy was related to increased glucose metabolism in the sensorimotor cortex.

State-by-stimulation Interaction: The Effect of the HS on Pain Perception

The results of the interaction analysis, especially using a multiple regression approach, confirmed a differential modulation in midcingulate (ACC) activity in response to noxious stimuli, in the specific context of HS, as compared with control states. The CBF in the ACC increases steeply in relation to pain ratings, in the specific context of the HS. Given our experimental setting, this result would suggest that ACC activity plays a role in decreasing pain ratings.

The mechanisms by which the midcingulate cortex may modulate response to noxious stimuli remain un-

clear. To explore the neural network that the ACC might affect, we performed psychophysiological interaction analyses,¹¹ looking for regions that would respond to noxious stimulations under the modulatory action of the ACC specifically in the HS. No significant results were obtained by these analyses, possibly because of the small number of observations. Consequently, the physiologic significance of the midcingulate activation in the HS during noxious stimulation remains putative.

It is unlikely that opioid neurotransmission underlies the midcingulate activation we observed under the HS, although the ACC contains high concentrations of opioid receptors and peptides.^{28,29} Indeed, psychopharmacologic studies showed that hypnotic analgesia was not altered by the administration of naloxone.³⁰ Furthermore, Adler *et al.*²⁰ showed that fentanyl, an opioid agonist that has powerful analgesic properties, causes an activation rather than a deactivation of midcingulate cortex. In other words, under fentanyl administration, ACC blood flow increases while pain perception decreases, in contrast to what is observed in the HS.

It is also unlikely that the ACC might modulate pain perception during the HS through attentional mechanisms. The midcingulate cortex that we show activated in our study has been related to pain perception, whereas the more anterior portions of the ACC are involved in attention-demanding tasks.^{31,32} These anatomic considerations suggest that attentional processes

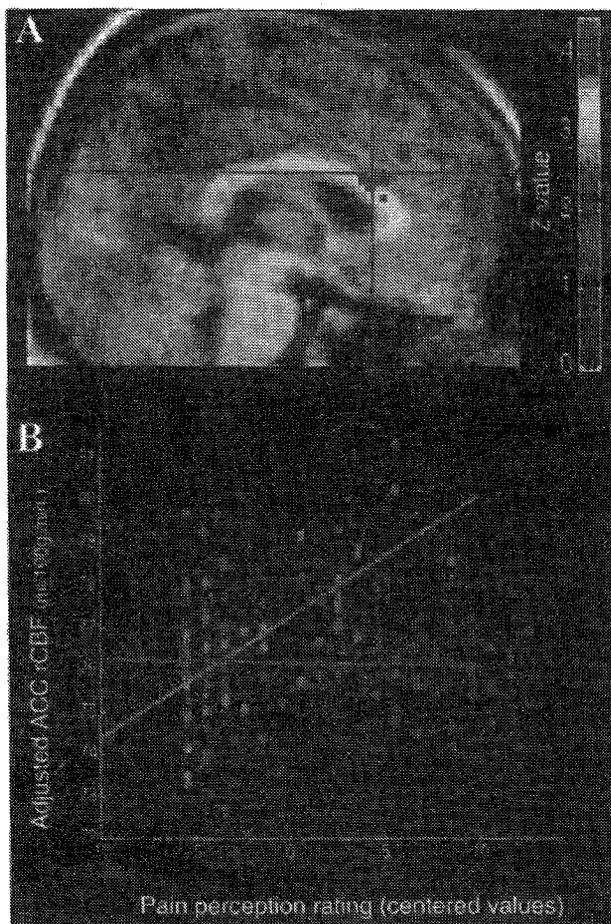


Fig. 5. (A) Brain area in which blood flow increases in proportion to pain sensation ratings, in the specific context of the hypnotic state; the ventral part of the midcingulate cortex (tentatively area 24'a). Results are displayed on the subject's T1-weighted average magnetic resonance imaging scan, normalized to the same standardized space. (B) Plot of adjusted anterior cingulate cortex blood flow versus pain perception ratings. The results show that there is a significant difference ($P = 0.047$, voxel level) in pain ratings versus regional cerebral blood flow regression slopes between the hypnotic state (green) and control conditions (red).

were probably not responsible for the analgesia during the HS.

From the anatomic standpoint, the ACC is anatomically and functionally heterogeneous.^{33,34} Anatomically speaking, the midcingulate cortex is in critical position to receive both the sensory noxious aspects from the somatosensory areas and insula, and the affective component of noxious stimuli, encoded in amygdaloid complexes and pregenual ACC.³⁵ Functional relationships with nearby premotor areas of the medial frontal cortex (motor-relat-

ed cingulate areas, supplementary motor area) might also allow the midcingulate cortex to organize the most appropriate behavioral response, taking into account the affective component of stimuli to the pain perception.

Comparison with the Data of Rainville et al.⁵

A recent PET study explored the neuroanatomic correlates of "pain affect" during hypnosis.⁵ The investigators specifically used hypnotic suggestions to increase or decrease noxious unpleasantness, seemingly without affecting pain sensation by separating sensory and affective pain perception. It should be emphasized that these behavioral results are in contrast to those of Kiernan et al.,¹⁵ who showed that intensity and unpleasantness remain highly correlated during the HS ($r = 0.88$). Nevertheless, during HS, Rainville et al.⁵ observed significant changes in pain-evoked activity within the ACC in the HS, consistent with the encoding of perceived unpleasantness. In the authors' view, this suggested "a specific encoding for noxious unpleasantness in the ACC." Our results confirm that noxious unpleasantness during the HS is related to ACC activity, in keeping with this previous PET study. Indeed, the coordinates of the ACC activation (coordinates: $-2, 18, 22$ mm) are close to those of Rainville et al.⁵ (coordinates: $-1, 25, 29$ mm; distance in y and z direction = 7 mm).

However, using our hypnotic technique, we were able to show that the HS reduces both noxious perception and unpleasantness. This effect is specific to the HS and cannot be accounted for by the subject being distracted from noxious stimuli: as a control, MI did not significantly decrease pain ratings. The decrease in both affective and sensory aspects of pain perception is, of course, critical for hypnosis that is used to reduce perioperative pain. Furthermore, in HS, the ACC responds to both perceptive and affective aspects of pain sensation.

Consequently, our functional data extend the results of Rainville et al.⁵ by showing that both affective and sensory responses to noxious stimulation are reduced in the specific context of HS, and this reduction is mediated by the ACC.

In conclusion, pain perception by normal subjects can be modified by the HS. This modulatory effect of the HS seems mediated by the midcingulate cortex activity. Indeed, the reduction of pain perception correlated with ACC activity specifically in the HS.

The authors thank Professors R. S. J. Frackowiak and K. J. Friston (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, United Kingdom) for kindly providing the statistical

PET STUDY OF PAIN MODULATION BY THE HYPNOTIC STATE

parametric mapping software, and Mrs. C. Mesters, Mr. P. Hawotte, and Mr. J.-L. Génon for technical assistance.

References

- Faymonville ME, Fissette J, Mambourg P, Roediger L, Joris J, Lamy M: Hypnosis as an adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery. *Reg Anesth* 1995; 20:145-51
- Faymonville ME, Mambourg P, Joris J, Vrijens B, Fissette J, Albert A, Lamy M: Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: A prospective randomized study. *Pain* 1997; 73:361-7
- Faymonville ME, Meurisse M, Fissette J: Hypnosedation, a valuable alternative to traditional anaesthetic techniques. *Acta Chir Belg* 1999; 99:141-6
- Meurisse M, Hamoir E, Defechereux T, Gollogly L, Postal A, Joris J, Faymonville M: Bilateral neck exploration under hypnosedation: A new standard of care in primary hyperparathyroidism? *Ann Surg* 1999; 229:401-8
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-71
- Hilgard ER, Lauer LW, Morgan AI: *Manual for Standard Profile Scales of Hypnotic Susceptibility, Forms I and II*. Palo Alto, Consulting Psychologists Press, 1963
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC: *Human Brain Function*. San Diego, Academic Press, 1997
- Friston K, Ashburner J, Frith C, Poline JB, Heather J, Frackowiak RSJ: Spatial realignment and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 1995; 2:165-89
- Talairach J, Tournoux P: *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, George Thieme Verlag, 1988
- Friston K, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2:189-210
- Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ: Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage* 1997; 6:218-29
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RSJ: The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:458-66
- Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, Delfiore G, Franck G, Luxen A, Lamy M: Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiatry* 1999; 45:327-33
- Plum F, Posner JB: *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd Edition. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1980
- Kiernan BD, Dane JR, Phillips LI, Price DD: Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: Further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia [see comments]. *Pain* 1995; 60:39-47
- Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL: Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997; 73:431-45
- Derbyshire SW, Jones AK: Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998; 76:127-35
- Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS: Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1991; 244:39-44
- Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA: Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 71:802-7
- Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL: Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography [published erratum appears in *Anesth Analg* 1997; 84:949]. *Anesth Analg* 1997; 84:120-6
- Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, Friston KJ, Feinmann C, Harris M, Pearce S, Watson JD, Frackowiak RS: Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1166-72
- Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M: Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: A positron emission tomography study. *Pain* 1996; 64:303-14
- Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, Mima T, Hanakawa T, Magata Y, Kanda M, Fujiwara M, Shindo K, Nagamine T, Shibasaki H: Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 1997; 8:555-9
- Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD: Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 1999; 11:110-25
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G: Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature* 1996; 383:163-6
- Maquet P, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Peters J, Luxen A, Franck G: Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 1997; 17:2807-12
- Grond M, Pawlik G, Walter H, Lesch OM, Heiss WD: Hypnotic catalepsy-induced changes of regional cerebral glucose metabolism. *Psychiatry Res* 1995; 61:173-9
- Jones AK, Friston KJ, Qi LY, Harris M, Cunningham VJ, Jones T, Feinman C, Frackowiak RS: Sites of action of morphine in the brain [letter]. *Lancet* 1991; 338:825
- Pfeiffer A, Pasi A, Mehracin P, Herz A: Opiate binding sites in human brain. *Brain Res* 1982; 248:87-96
- Moret V, Forster A, Laverrière MC, Lambert H, Gaillard RC, Bourgeois P, Haynal A, Gemperle M, Buscher E: Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: Is there a difference? *Pain* 1991; 45:135-40
- Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ: Functional MRI of pain- and attention-related activations on the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997; 77:3370-80
- Derbyshire SWG, Vogt BA, Jones AKP: Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res* 1998; 118:52-60
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118:279-306
- Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ: Anterior cingulate cortex and the medial pain system, *Neurobiology of Cingulate Cortex and the Limbic Thalamus: A Comprehensive Treatise*. Edited by Vogt BA, Gabriel M. Boston, Birkhauser, 1993, pp 313-44
- Vogt BA, Pandya DN: Cingulate cortex of the Rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987; 262:271-89

Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis

Faymonville, M.E., Roediger, L., Del Fiore, G., Degueldre, C., Phillips, C., Lamy, M., Luxen, A., Maquet, P., Laureys S.

Cognitive Brain Research 2002, soumis

Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis

Marie-Elisabeth Faymonville,¹ Laurence Roediger,¹ Guy Del Fiore,² Christian Delguedre,² Christophe Phillips,² Maurice Lamy,¹ Andre Luxen,² Pierre Maquet,^{2,3} Steven Laureys^{2,3}

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, 4000 Liège, Belgium

²Cyclotron Research Center, Sart Tilman B30, University of Liège, 4000 Liège, Belgium

³Department of Neurology, CHU Sart Tilman, University of Liège, 4000 Liège, Belgium

Correspondence: Dr Steven Laureys, Cyclotron Research Center, Sart Tilman B30, University of Liège, 4000 Liège, Belgium; Telephone: +32 4 366 36 87; Fax: +32 4 366 29 46; E-mail: steven.laureys@ulg.ac.be

Running title: antinociceptive effects of hypnosis

Total number of pages (25); figures (3); tables (1); words in whole manuscript (5018), words in abstract (248); words in introduction (451)

Key words: hypnotic state, pain, psychophysiological interaction analysis, positron emission tomography, regional cerebral blood flow

Abstract

The neural mechanisms underlying the antinociceptive effects of hypnosis are not well understood. Using PET, we recently showed that the activity in the anterior cingulate cortex (midcingulate area 24a') covaries with the hypnosis-induced reduction of affective and sensory responses to noxious thermal stimulation (Faymonville et al., *Anesthesiology* 92, 1257-67, 2000). In the present study, we assessed changes in cerebral functional connectivity related to the hypnotic state, compared to simple distraction and the resting state.

Nineteen highly hypnotizable right-handed volunteers were studied using H₂¹⁵O-PET. The experimental conditions were hot noxious or warm non-noxious stimulation of the right hand during resting state, mental imagery and hypnotic state. Using a psychophysiological interaction analysis, we identified brain areas that would respond to noxious stimulations under the modulatory action of the midcingulate cortex in, and only in, the hypnotic state.

Hypnosis, compared to the resting state, reduced pain perception by 50%. Pain perception during rest and mental imagery was not significantly different. Analysis of PET data showed that the hypnotic state, compared to normal alertness (i.e., rest and mental imagery), significantly enhanced the functional modulation between midcingulate cortex and a large neural network encompassing bilateral insula, pregenual anterior cingulate cortex, pre-supplementary motor area, right prefrontal cortex and striatum, thalamus and brainstem.

These findings point to a critical role for the midcingulate cortex in the modulation of a large cortical and subcortical network underlying its influence on sensory, affective, cognitive and behavioral aspects of nociception, in the specific context of hypnosis.

1. Introduction

Hypnosis combined with slight conscious sedation (i.e., hypnosedation) and local anesthesia is now considered a valuable alternative to general anesthesia in specific indications [18,20,21,30,31,36]. Since 1992 we have used hypnosis routinely in more than 3300 surgical procedures. The underlying neuromodulatory effects of hypnosis remain, however, not fully understood. Studies of the antinociceptive effects of hypnosis have labored under a double burden: both hypnotic experience and pain experience are highly subjective phenomena. Factors that evoke pain reduction range from extrinsic psychosocial (e.g., interactions between clinician and patient) to intrinsic psychophysiological (e.g., modulation of pain signal transmission; [46]). Recent positron emission tomography (PET) studies have demonstrated that the decreased perception of pain during hypnosis is related to changes in the activity (i.e., regional cerebral blood flow – rCBF) measured in the midcingulate cortex (area 24'; [19,47]). We here test the hypothesis that hypnosis-induced analgesia can be explained by an enhanced modulation between the midcingulate cortex and the large neural networks involved in sensory, affective and cognitive aspects of noxious processing. Using a psychophysiological interaction analysis [23], we assessed hypnosis-specific increases in functional connectivity between the midcingulate cortex, identified in our previous study [19], and the rest of the brain.

Complementary to the concept of functional segregation as a principle of organization of the human brain (i.e., localizing a function to a cerebral area), recent neuroimaging techniques have focused on functional integration (i.e., assessing the interactions between functionally segregated areas mediated by changes in functional connectivity). Functional connectivity is defined as the temporal correlation of a neurophysiological index (i.e., rCBF) measured in different remote brain areas. Anatomical connectivity (e.g., neuroanatomic tracer studies obtained in animals) is a necessary underpinning for the assessment of functional

connectivity. A psychophysiological interaction means that the contribution of one area to another (i.e., regression slope) changes significantly with the experimental context [23]. The psychophysiological interaction analysis used in the present study, aims at explaining the activity in one cortical area in terms of an interaction between the influence of a chosen area (i.e., midcingulate cortex) and some experimental condition (i.e., being in a hypnotic state or not). Pain is a multidimensional experience including sensory-discriminative, affective-emotional, cognitive and behavioral components. Its cerebral correlate is best described in terms of neural circuits or networks, referred to as the "neuromatrix" for pain processing, and not as a localized "pain center" [25]. The aim of the present study is to explore the modulatory role of the midcingulate cortex on the activity of this "neuromatrix" in the specific context of hypnosis.

2. Materials and methods

Experimental protocol

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège approved the study. Written informed consent was obtained from all volunteers. The experimental protocol has been extensively described elsewhere [19] and will only be summarized here. For the aim of the present assessment of cerebral functional connectivity, which greatly depends upon the number of observations, we have added 8 more subjects to this previously published population. Hence, 19 young healthy right-handed volunteers (mean 28 ± 4 years; 9 women) were included. All subjects were highly hypnotizable (score > 8 of 12 on the Stanford Hypnotic Susceptibility Scale-FormC; [24]). PET data were acquired during three kinds of states (hypnotic state, mental imagery or rest) and during two kinds of stimulation (hot noxious stimulation or warm non-noxious stimulation). Subjects were scanned twice in each of these six conditions. To avoid multiple hypnotic inductions, the fifth to eight scans were always made in the hypnotic state. The order of the two other states, and of the non-noxious and noxious stimulations, was pseudo-randomized.

The hypnotic state was induced by a muscle relaxation procedure after which the subjects were invited to re-experience pleasant autobiographical memories. Similar to our extensive clinical experience with hypnosedation [18,20,21,36], permissive and indirect suggestions were used to develop and deepen the hypnotic state. During the mental imagery task, subjects were instructed to vividly imagine a pleasurable autobiographical memory. In the resting state participants were asked to empty their mind and remain immobile. Electroencephalographic, electromyographic and oculographic recordings ensured that no sleep occurred during the experiment and that roving eye movements were present during hypnosis [34]. Before and after scanning, subjects confirmed by a prearranged foot movement that they were in the demanded state. The experimenter remained silent during scans. After each scan, subjects were asked to rate the noxious stimulus intensity on a scale from 0 (absent) to 10 (most intense imaginable).

Stimuli were delivered by a Marstock thermode (Somedic, Senselab, Upsala, Sweden) applied to the thenar eminence of the right hand. Before the PET studies, target temperatures that were reproducibly experienced as hot and noxious (typically 47°) or warm and non-noxious (typically 39°), were carefully established for each subject. Training sessions were conducted so that anxiety and emotional reactions associated with a novel experimental situation would be reduced.

PET data were acquired on a Siemens CTI 951 R 16/31 scanner in 3D mode. The subject's head was stabilized by a thermoplastic facemask (Truscan imaging, MA) and a

venous catheter was secured in a left antebrachial vein. A transmission scan was acquired for attenuation correction. Changes in rCBF were estimated using the $H_2^{15}O$ infusion method [32]. T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) (0.96 x 0.96 x 1.50 mm voxel size) was performed on a 1.5T Magnetom scanner (Siemens, Erlangen, Germany).

Analysis of PET data

We used statistical parametric mapping (SPM99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK) to realign, coregister, spatially normalize, smooth (16 mm full width at half maximum) and analyze the PET data. Proportional scaling adjusted rCBF for changes in global flow. The effect of the covariates of interest was estimated according to the general linear model at each voxel [22]. The covariates consisted of the state effect (hypnotic state versus normal alertness state) and the rCBF of the reference region previously found to mediate the hypnosis-induced reduction of pain perception: the midcingulate cortex (area 24'a; coordinates -2, 18, 22; [19]. The activity in the reference region was modeled separately for the two states, allowing us to test for an interaction in terms of the difference in the regression slopes between the two states [33]. This analysis identified the brain areas that were functionally more related the reference area in the hypnotic state than in the normal alertness state (i.e., rest or mental imagery).

The assessment of functional integration using psychophysiological interaction analyses [23] is limited by the known structural neuroanatomical connections between the reference region and the rest of the brain. Until such information is available for humans, our hypotheses are based upon observations in monkeys. Hence, only brain areas known from tracer studies in animals to be connected to the midcingulate cortex were considered. In the non-human primate, this region is connected with supplementary and pre-supplementary motor area [17,38,56], insula [35,42,54], perigenual anterior cingulate cortex [52], prefrontal cortices (mainly mid-dorsolateral and middle orbitofrontal areas) [28,39,54], posterior parietal cortex [54], striatum [29], amygdala [4], thalamus (mediodorsal, midline, intralaminar and anteromedial nuclei) [53] and brainstem [16,37,40,41]. Most of these projections are reciprocal, except for the brainstem where the periaqueductal gray only receives inputs from the midcingulate cortex. Areas of significant change within these sets of brain regions were determined using linear contrasts of the parameter estimates. The resulting set of voxel values for each contrast constituted a map of the t statistic [SPM{T}]. Results were considered significant at small volume corrected $P < 0.05$, using a 10 mm radius-spherical volume of interest on our predetermined regions of interest.

Results from classical subtraction analyses (e.g. identifying the main effects of pain and hypnosis) or state-by-stimulation interaction analyses (e.g., identifying brain areas that were activated more by noxious stimulation during hypnosis than in other states) have previously been reported in detail [19], and will not be discussed here. Behavioral data were analyzed using ANOVA models, with a significance threshold fixed at $P < 0.05$.

Results

As shown in figure 1, subjects' perception of pain during the resting condition (mean \pm standard deviation: 6.4 ± 1.2) significantly decreased during the hypnotic state (3.2 ± 1.1) but not during the mental imagery condition (5.6 ± 1.0). Given that pain perception during rest and mental imagery did not significantly differ, PET data obtained during these conditions were pooled for further analyses.

> Insert fig1.

Compared to normal alertness states (rest and mental imagery), the hypnotic state enhanced the functional modulation between midcingulate cortex (area 24'a, coordinates -2, 18, 22 mm, identified in a previous study; [19] and bilateral anterior insular cortices, pregenual anterior cingulate cortex (Brodmann's area 32), pre-supplementary motor area (pre-SMA; area 6), right prefrontal cortex (area 8), right thalamus, right striatum and brainstem (Table 1 and Fig. 2). At lower threshold for significance, left prefrontal cortex (area 10), right prefrontal areas 9 and 11 and mesiofrontal cortex (area 9) were also identified. Figure 3 illustrates the changes in interaction (i.e., regression slope) between the activity measured in our seed region (i.e., midcingulate cortex) and in one of the identified brain regions (i.e., pregenual cortex), depending on the experimental condition (i.e., hypnotic state versus normal alertness). Regions that decreased their functional relationships with the midcingulate cortex during hypnosis as compared to normal alertness were confined to bilateral occipital cortex (coordinates of peak voxels: 58, -68, 8; $Z=3.72$ and -18, -70, 14; $Z=3.53$). As these regions were not part of our a priori defined regions known to be structurally connected to the midcingulate cortex, they are only reported for completeness but will not be discussed further.

> Insert table 1, fig 2 and 3.

Discussion

The hypnotic procedure used in the present experimental setting, which is similar to the one used for clinical purposes [18,20,21,36], decreased pain perception by 50% compared to the resting state and by 43% compared to the mental imagery state. Participants were invited to re-experience pleasant life episodes, without any reference to the pain perception. As reported previously, this technique lowers both the unpleasantness (i.e., affective component) and the perceived intensity (i.e., sensory component) of the noxious stimuli [19,20].

The anterior cingulate cortex can be divided into two parts, based on structural, connection, and functional observations: the perigenual cortex and the midcingulate cortex [16,52,53,54]. It is a functionally very heterogeneous region thought to regulate or modulate the interaction between cognition, sensory perception and motor control in relation to changes in attentional, motivational, and emotional states [16]. Previous studies from our own and other laboratories have shown that the midcingulate cortex mediates the hypnosis-induced reduction of pain perception [19,47,48]. We here show that this mediation of pain perception observed in the hypnotic state is related to an increased functional modulation of the previously identified midcingulate cortex and a large neural network of cortical and subcortical structures known to be involved in different aspects of pain processing encompassing insular, pregenual and prefrontal cortices, pre-SMA, thalami, striatum and brainstem.

The insular cortex and the anterior cingulate cortex are known to show the most consistent activation in functional imaging studies on pain perception [6,10,13,15,25,44,49,55]. The insula is thought to take an intermediate position between the lateral (sensory-discriminative) and medial (affective-emotional) pain systems. It receives major input from the somatosensory system [35], has direct thalamocortical nociceptive input [8] and through its projections to the amygdala, has been implicated in affective and emotional processes [1]. The insula is considered to serve a sensory integrative function for pain, taste and other visceral sensations, as well as tactile and vestibular inputs [7]. Our observation of an increased

midcingulate-insular modulation during hypnosis is in line with its proposed role in pain affect [48] and pain intensity coding [9]. In the light of the 'somatic marker' hypothesis of consciousness [11], the right insular cortex has been hypothesized to be involved in the mental generation of an image of one's physical state underlying the attribution of emotional attributes to external and internal stimuli. It is, however, important to stress that the used correlation analyses do not guarantee that the identified midcingulate-insular connectivity is direct (i.e., a third area, which shows context-sensitive responses, may be providing input to the two areas implicated in the psychophysiological interaction). The midline and intralaminar thalamic nuclei, for example, could project to both the anterior insula and midcingulate cortex and this might produce highly correlated activity between insular and midcingulate areas [57].

In the monkey, midcingulate cortex is connected to mid-dorsolateral frontal areas [3,54]. A recent meta-analysis of PET studies observed frequent co-activations of prefrontal cortices and anterior cingulate cortex in a variety of tasks demonstrating their functional connectivity in the human brain [28]. The anterior cingulate cortex has been hypothesized to facilitate the implementation of a selected action whereas the prefrontal cortex would compute and maintain on-line information necessary for the choice of the appropriate response [43]. Being able to feel unpleasantness and to assess pain reflects an experience of conscious awareness. Consciousness is in part the product of attentional processes that act in reference to temporal-spatial organizational networks in the brain [45]. The observed prefrontal areas may indicate distributed associative processes of cognitive appraisal, attention or memory of perceived noxious stimuli. Widespread frontal increases in rCBF have previously been demonstrated in the hypnotic state [19,34,48]. Frontal activation has also been reported in a series of studies on experimental pain but the precise role of particular regions in the central processing of pain remains to be elucidated [51].

The frontal-midcingulate circuit may modulate the cognitive appraisal and the inhibitory control on the pain-relevant affective signals from the limbic system [16]. The right-sided preponderance lends support to the hypothesis that the non-dominant hemisphere is preferentially involved in the negative emotion of pain [12]. The anterior cingulate cortex has a major role in motor function [17]. Its increased functional relationships with pre-SMA and striatum during hypnosis may allow the midcingulate cortex to organize the most appropriate behavioral response taking into account the affective component of stimuli to the pain perception. Indeed, the basal ganglia encode and initiate basic movement patterns expressed through premotor and primary motor areas and show frequent activation to noxious stimuli [6,14,15,25]. The basal ganglia are not exclusively linked to motor function but have also been proposed to support a basic attentional mechanism facilitating the calling up of motor programs and thoughts [5].

The observed increases in functional connectivity between the midcingulate cortex and the thalamus and midbrain during the hypnotic state could be related to pain relevant arousal or attention [27]. The thalamus has recently been shown to correlate with pain threshold whereas activation of midbrain correlated with pain intensity [50]. It is tempting to hypothesize a hypnosis-related subcortical gating on cortical activation that underlies the observed decreased subjective pain perception. The limited spatial resolution and smoothing of our data (16 mm) do not permit an accurate localization of these structures. Previous studies have shown that different forms of defensive or emotional reactions, analgesia and autonomic regulation are represented in different regions of the midbrain's periaqueductal gray [2]. The perigenual cortex, insula and thalamus are also known to be implicated in autonomic regulation [1,2]. In

epileptic patients, electrical stimulation of the pregenual cortex diminished reflexes, movements and arterial blood pressure [26]. The observed modulatory role of the midcingulate cortex on this network could explain the clinical finding that patients undergoing surgery during the hypnotic state show modified autonomic responses and less defensive reactions in response to an aversive encounter [20].

The anterior cingulate cortex is abundantly innervated by a multitude of neuromodulatory pathways including opioid, dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems and is known to contain high levels of substance P, corticotropin-releasing factor, neurotensin and prosomatostatin-derived peptides [43]. The neurotransmitter systems involved in the antinociceptive effects of hypnosis will be specifically explored in another experimental protocol.

In conclusion, the reduced nociception during hypnosis, compared to normal alertness, seems mediated by an increased functional connectivity between the midcingulate cortex (area 24'a) and insular, pregenual, frontal and pre-SMA regions as well as brainstem, thalamus and basal ganglia. These findings point to a critical role for the midcingulate cortex in hypnosis-related alteration of sensory, affective, cognitive and behavioral aspects of nociception. It reinforces the idea that not only pharmacological but also psychological strategies for relieving pain can modulate the interconnected network of cortical and subcortical regions that participate in the processing of noxious stimuli.

Acknowledgements

This research was supported by the Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS), by the Reine Elisabeth Medical Foundation and by Research Grants from the University of Liège. S. Laureys and P. Maquet are Postdoctoral Researcher and Senior Research Associate at the FNRS. We thank P. Hawotte, J.-L. Génon, C. Mesters, and G. and J. Hodiaumont for their technical assistance.

Finally, we are very grateful to B.A. Vogt from the Cingulum NeuroSciences Institute, NY, for having kindly reviewed this paper.

Abbreviations

PET, positron emission tomography; rCBF, regional cerebral blood flow; SMA, supplementary motor area; SPM, statistical parametric mapping.

References

- [1] Augustine, J.R., Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 22 (1996) 229-44.
- [2] Bandler, R. and Shipley, M.T., Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression?, *Trends Neurosci.*, 17 (1994) 379-89.
- [3] Barbas, H., Anatomic basis of cognitive-emotional interactions in the primate prefrontal cortex, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19 (1995) 499-510.
- [4] Barbas, H. and De Olmos, J., Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey, *J. Comp. Neurol.*, 300 (1990) 549-71.
- [5] Brown, P. and Marsden, C.D., What do the basal ganglia do?, *Lancet*, 351 (1998) 1801-4.
- [6] Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C. and Duncan, G.H., Distributed processing of pain and vibration by the human brain, *J. Neurosci.*, 14 (1994) 4095-108.
- [7] Craig, A.D., Pain, temperature, and the sense of the body. In O. Franzen, R. Johansson and L. Terenius (Eds.), *Somesthesia and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex*, Birkhauser, Basel, 1996, pp. 27-39.
- [8] Craig, A.D., Bushnell, M.C., Zhang, E.T. and Blomqvist, A., A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation, *Nature*, 372 (1994) 770-3.
- [9] Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D. and Reiman, E.M., Thermosensory activation of insular cortex, *Nat. Neurosci.*, 3 (2000) 184-90.
- [10] Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A. and Bushnell, M.C., Functional imaging of an illusion of pain, *Nature*, 384 (1996) 258-60.
- [11] Damasio, A.R., *Descartes' error : emotion, reason, and the human brain*, G.P. Putnam, New York, 1994, xix, 312 pp.
- [12] Davidson, R.J., Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion, *Brain Cogn.*, 20 (1992) 125-51.
- [13] Davis, K.D., Taylor, S.J., Crawley, A.P., Wood, M.L. and Mikulis, D.J., Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex, *J. Neurophysiol.*, 77 (1997) 3370-80.
- [14] Derbyshire, S.W. and Jones, A.K., Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography, *Pain*, 76 (1998) 127-35.
- [15] Derbyshire, S.W., Jones, A.K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D. and Firestone, L.L., Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity, *Pain*, 73 (1997) 431-45.
- [16] Devinsky, O., Morrell, M.J. and Vogt, B.A., Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour, *Brain*, 118 (1995) 279-306.
- [17] Dum, R.P. and Strick, P.L., The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe, *J. Neurosci.*, 11 (1991) 667-89.
- [18] Faymonville, M.E., Fissette, J., Mambourg, P.H., Roediger, L., Joris, J. and Lamy, M., Hypnosis as adjunct therapy in conscious sedation for plastic surgery, *Reg. Anesth.*, 20 (1995) 145-51.
- [19] Faymonville, M.E., Laureys, S., Degueldre, C., DelFiore, G., Luxen, A., Franck, G., Lamy, M. and Maquet, P., Neural Mechanisms of Antinociceptive Effects of Hypnosis, *Anesthesiology*, 92 (2000) 1257-1267.

- [20] Faymonville, M.E., Mambourg, P.H., Joris, J., Vrijens, B., Fissette, J., Albert, A. and Lamy, M., Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: a prospective randomized study, *Pain*, 73 (1997) 361-7.
- [21] Faymonville, M.E., Meurisse, M. and Fissette, J., Hypnosédation: a valuable alternative to traditional anaesthetic techniques, *Acta Chir. Belg.*, 99 (1999) 141-6.
- [22] Friston, K.J., Analysing brain images: principles and overview. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C.D. Frith, R.J. Dolan and J.C. Mazziotta (Eds.), *Human Brain Function*, Academic Press, San Diego, 1997, pp. 25-41.
- [23] Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E. and Dolan, R.J., Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging, *Neuroimage*, 6 (1997) 218-29.
- [24] Hilgard, E.R., Lauer, L.W. and Morgan, A.H., *Manual for Standard Profile Scales of Hypnotic Susceptibility, Forms I and II*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1963.
- [25] Jones, A.K., Brown, W.D., Friston, K.J., Qi, L.Y. and Frackowiak, R.S., Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 244 (1991) 39-44.
- [26] Kaada, B. and Jasper, H., Respiratory responses to stimulation of temporal pole, insula, and hippocampal and limbic gyri in man, *Arch. Neurol. Psychiatry*, 68 (1952) 609-19.
- [27] Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B. and Roland, P.E., Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei, *Science*, 271 (1996) 512-5.
- [28] Koski, L. and Paus, T., Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis, *Exp. Brain Res.*, 133 (2000) 55-65.
- [29] Kunishio, K. and Haber, S.N., Primate cingulo-striatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input, *J. Comp. Neurol.*, 350 (1994) 337-56.
- [30] Lang, E.V., Benotsch, E.G., Fick, L.J., Lutgendorf, S., Berbaum, M.L., Berbaum, K.S., Logan, H., Spiegel, D., Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial, *Lancet*, 355 (2000) 1486-90.
- [31] Lang, E.V., Hamilton, D., Anodyne imagery: an alternative to IV sedation in international radiology, *A.J.R.*, 162 (1994) 1221-6.
- [32] Laureys, S., Faymonville, M.E., Degueldre, C., Fiore, G.D., Damas, P., Lambermont, B., Janssens, N., Aerts, J., Franck, G., Luxen, A., Moonen, G., Lamy, M. and Maquet, P., Auditory processing in the vegetative state, *Brain*, 123 (2000) 1589-601.
- [33] Laureys, S., Peigneux, P., Phillips, C., Fuchs, S., Degueldre, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Petiau, C., Luxen, A., van der Linden, M., Cleeremans, A., Smith, C. and Maquet, P., Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep, *Neuroscience*, 105 (2001) 521-5.
- [34] Maquet, P., Faymonville, M.E., Degueldre, C., Delfiore, G., Franck, G., Luxen, A. and Lamy, M., Functional neuroanatomy of hypnotic state, *Biol. Psychiatry*, 45 (1999) 327-33.
- [35] Mesulam, M.M. and Mufson, E.J., Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function, *J. Comp. Neurol.*, 212 (1982) 38-52.
- [36] Meurisse, M., Hamoir, E., Defechereux, T., Gollogly, L., Derry, O., Postal, A., Joris, J. and Faymonville, M.E., Bilateral neck exploration under hypnosédation: a new standard of care in primary hyperparathyroidism?, *Ann. Surg.*, 229 (1999) 401-8.

- [37] Morecraft, R.J., Geula, C. and Mesulam, M.M., Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention, *Arch. Neurol.*, 50 (1993) 279-84.
- [38] Morecraft, R.J. and Van Hoesen, G.W., Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c, *J. Comp. Neurol.*, 322 (1992) 471-89.
- [39] Morecraft, R.J. and Van Hoesen, G.W., Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2) and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey, *J. Comp. Neurol.*, 337 (1993) 669-89.
- [40] Müller-Preuss, P., Jürgens, U., Projections from the "cingular" vocalization area in the squirrel monkey, *Brain. Res.*, 103 (1976) 29-43.
- [41] Neafsey, E.J., Terreberry, R.R., Hurley, K.M., Ruit, K.G., Fryszak, R.J., Anterior cingulate cortex in rodents: connections, visceral control functions, and implications of emotion. In B.A. Vogt, Gabriel, M. (Ed.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook.*, Boston, 1993, pp. 206-23.
- [42] Pandya, D.N., Van Hoesen, G.W. and Mesulam, M.M., Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey, *Exp. Brain Res.*, 42 (1981) 319-30.
- [43] Paus, T., Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface, *Nat Rev Neurosci*, 2 (2001) 417-24.
- [44] Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M. and Rawlins, J.N., Dissociating pain from its anticipation in the human brain, *Science*, 284 (1999) 1979-81.
- [45] Posner, M.I. and Dehaene, S., Attentional networks, *Trends Neurosci.*, 17 (1994) 75-9.
- [46] Price, D.D., Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain, *Science*, 288 (2000) 1769-72.
- [47] Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. and Bushnell, M.C., Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex, *Science*, 277 (1997) 968-71.
- [48] Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. and Price, D.D., Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion, *J. Cogn. Neurosci.*, 11 (1999) 110-25.
- [49] Talbot, J.D., Marrett, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C. and Duncan, G.H., Multiple representations of pain in human cerebral cortex, *Science*, 251 (1991) 1355-8.
- [50] Tolle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B. and Bartenstein, P., Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis, *Ann Neurol*, 45 (1999) 40-7.
- [51] Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H. and Jones, A.K., The cortical representation of pain, *Pain*, 79 (1999) 105-11.
- [52] Van Hoesen, G.W., Morecraft, R.J. and Vogt, B.A., Connections of the monkey cingulate cortex. In B.A. Vogt, Gabriel, M. (Ed.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, Boston, 1993, pp. 249-84.
- [53] Vogt, B.A., Pandya, D.N. and Rosene, D.L., Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents, *J. Comp. Neurol.*, 262 (1987) 256-70.
- [54] Vogt, B.A. and Pandya, D.N., Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents, *J. Comp. Neurol.*, 262 (1987) 271-89.

- [55] Laureys, S., Faymonville, M.E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., Degueldre, C., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., Lamy, M., Moonen, G. and Maquet, P. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state, *Neuroimage*, 17 (2002) 732-41.
- [56] Wang, Y., Shima, K., Sawamura, H. and Tanji, J., Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas: a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey, *Neurosci. Res.*, 39 (2001) 39-49.
- [57] Vogt, B.A. and Sikes, R.W., The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information, *Prog. Brain Res.*, 122 (2000) 223-35.

TABLE 1. Cerebral areas that showed a significant increase in functional connectivity between midcingulate cortex during hypnotic state compared to normal alertness (rest and mental imagery).

Region	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z</i> -value	<i>P</i> -value
1. Insula (L)	-32	34	4	3.35	< 0.001**
2. Insula (R)	34	16	12	3.13	0.001*
3. Pregenual cortex (BA 32/24)	14	40	4	4.04	< 0.001**
4. Pre-SMA (BA 6)	6	16	64	3.25	0.001*
5. Superior frontal gyrus (R-BA 8)	22	40	50	3.16	0.001*
6. Thalamus (R)	14	-6	2	3.03	0.001*
7. Caudate nucleus (R)	14	20	0	3.23	0.001*
8. Midbrain / brainstem	8	-18	-16	3.18	0.001*

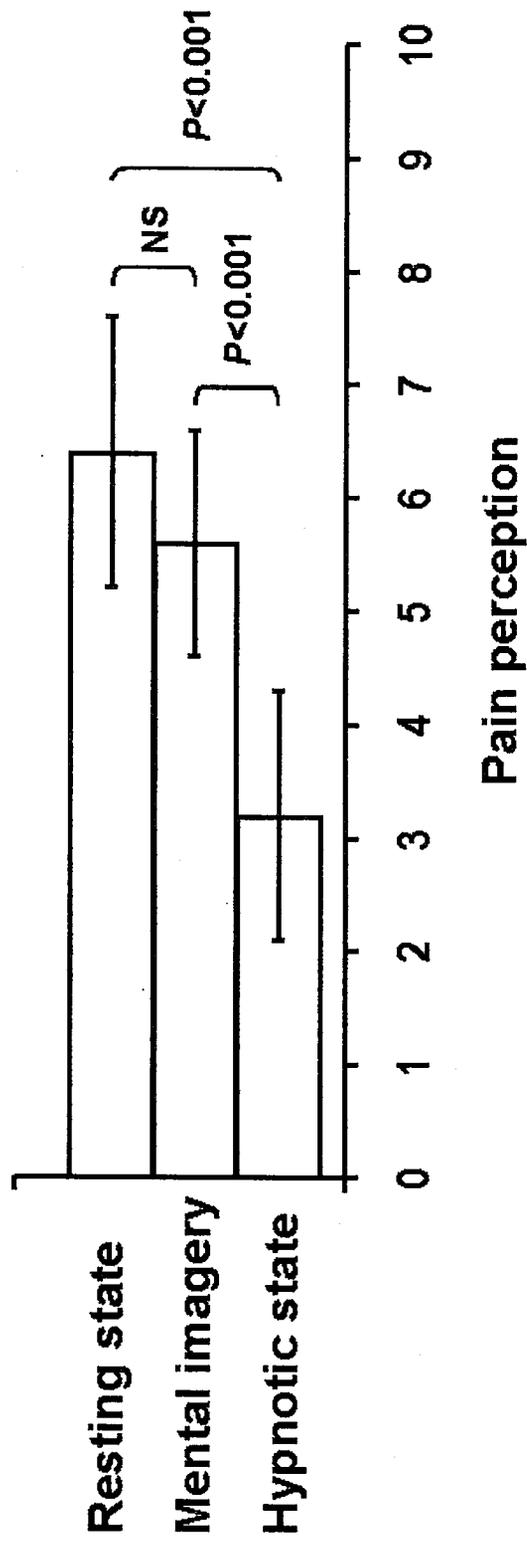
Note: **Small volume corrected *P*-value < 0.005; *Small volume corrected *P*-value < 0.05; L

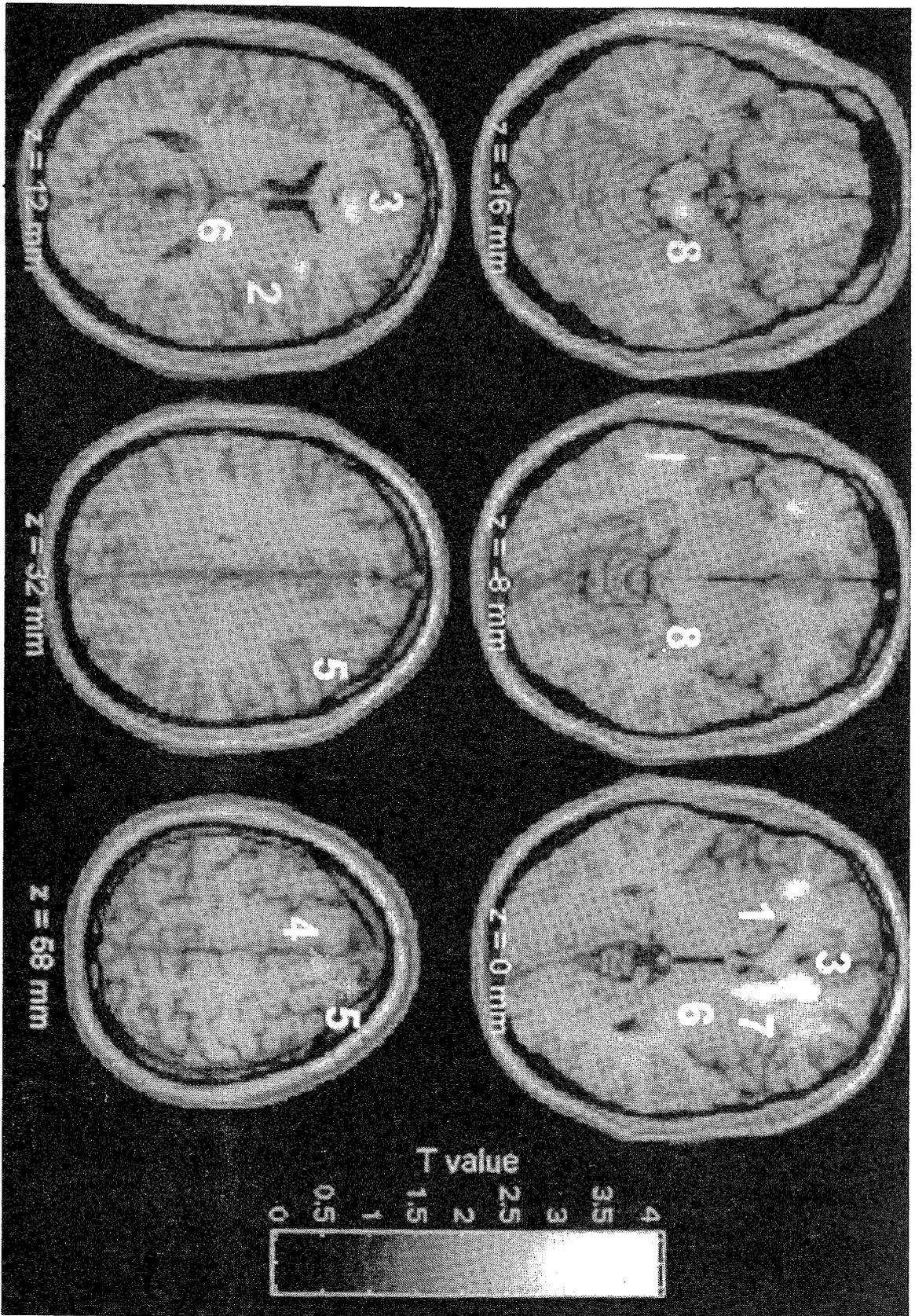
= left; R = right; BA = Brodmann's area; SMA = supplementary motor area

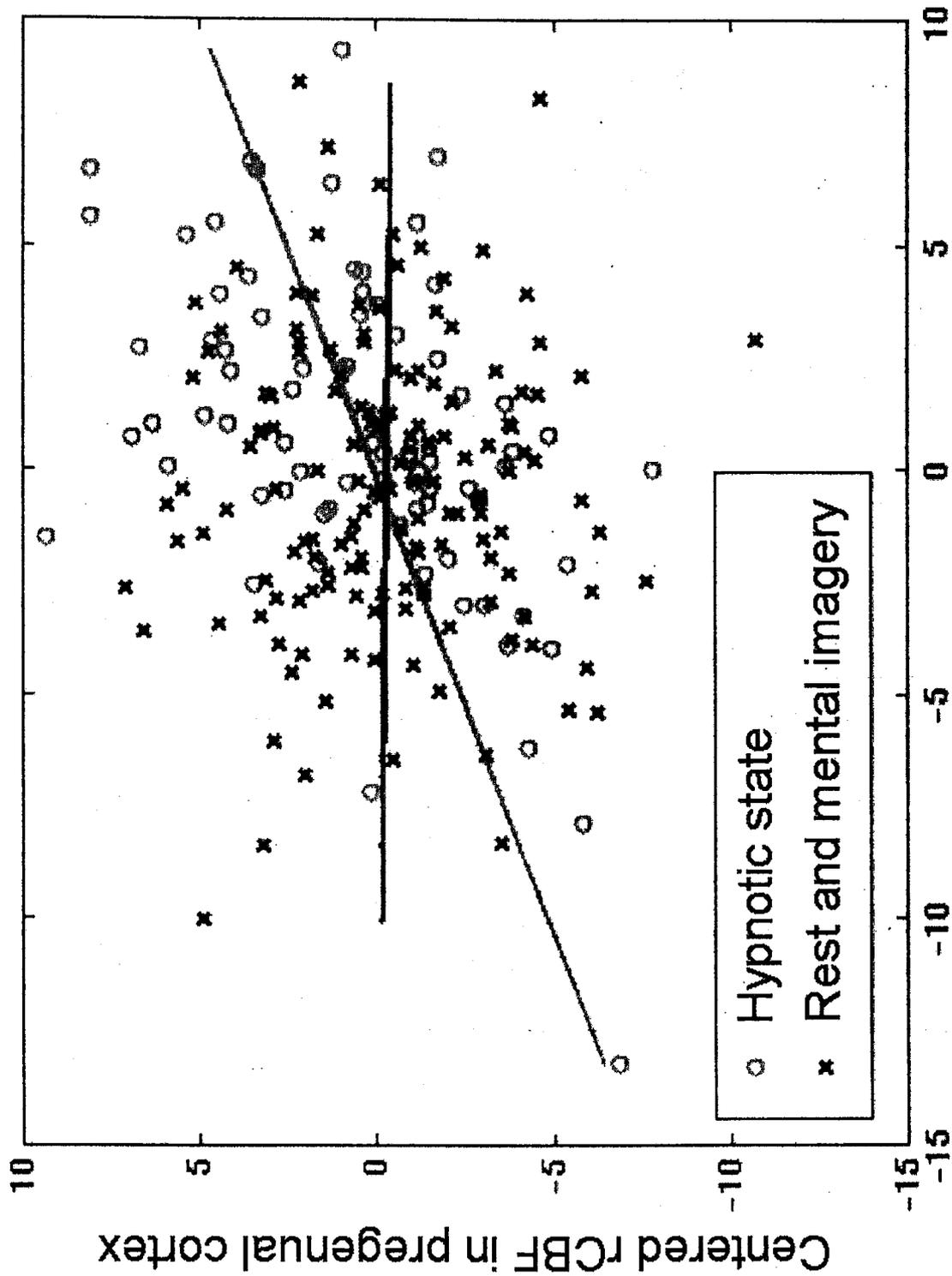
FIG. 1. Ratings of pain perception in the resting state, the mental imagery condition and in the hypnotic state. Values are means and standard deviations (NS = not significant).

FIG. 2. Regions that showed an increased functional connectivity (i.e., differences in regression slopes of rCBF's correlations, thresholded at $P < 0.001$) with midcingulate cortex in hypnosis relative to normal alertness (rest and mental imagery). Numbers correspond to the numbering used in Table 1.

FIG. 3. Plot of the neural activity (regional cerebral blood flow, rCBF) in midcingulate cortex and pregenual cortex during hypnosis (green circles) and normal alertness (red crosses). Note the difference between the regression slopes relative to both experimental conditions, reflecting the increase in functional modulation (i.e., increase in functional connectivity) between both brain regions in the specific context of hypnosis. Each point represents one PET measurement (19 subjects, 12 scans per subject, makes 228 measurements in total).







Centered rCBF in midcingulate cortex