

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ (ED 414)**

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (UPR 3212)

# THÈSE

présentée par :

**Claire TERZULLI**

soutenue le : **01 Juillet 2022**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg** Discipline/

Spécialité : Sciences de la Vie / Neurosciences

**Effet d'un dispositif d'hypnose en réalité virtuelle sur les  
douleurs aiguës et sur l'activité du système nerveux  
autonome chez le sujet sain**

**THÈSE dirigée par :**

**Pierrick POISBEAU**

PR, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Alice GUYON**

DR, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Valbonne

**André MOURAUX**

PUPH, Faculté de médecine et médecine dentaire, Université  
Catholique de Louvain, Woluwe-Saint-Lambert (Belgique)

**EXAMINATEUR :**

**Rémy SCHLICHTER**

PR, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, Strasbourg

## Remerciements

Je voudrais en premier lieu remercier les membres du jury, Alice Guyon, André Mouraux et Rémy Schlichter d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie également Pr Pierrick Poisbeau pour m'avoir accepté dans son équipe et pour avoir fait en sorte que cette thèse, en premier lieu, existe, et ensuite, se concrétise. Également un grand merci aux fondateurs d'HypnoVR, Chloé Chauvin, Denis Graff et Nicolas Schaettel d'avoir fait le pari d'accepter de financer une thèse alors qu'HypnoVR en était encore à ses tous début.

Un grand merci à Chloé Chauvin et Coralie Giancesini, pour votre encadrement, mais aussi pour tous les encouragements lors de l'écriture de ce manuscrit. Vive la Team R&D !

Je remercie aussi les membres d'ICUBE avec lesquels j'ai pu travailler au cours de cette thèse, Sylvain Faisan, Edouard Laroche et Laurent Goffin. Merci également à André Dufour pour nous avoir aidé à monter les études de cette thèse. Merci à Eric Salvat de m'avoir aidé à concevoir le protocole douloureux chroniques, en espérant que ce projet intéressant verra le jour dans le futur.

Merci beaucoup Christine pour ton implication dans l'étude CPM et pour toutes ces conversations (plus ou moins sérieuses 😊) que nous avons eu pendant ton temps à Strasbourg.

Je tiens également à remercier les personnes avec qui j'ai partagé mon bureau et qui rendent la vie au labo agréable, entre fous rires et coups de gueules. Merci donc à Clémence, Hervé et Guillaume.

De manière générale, merci à tous les membres de mon équipe et du labo avec qui j'ai partagé de bons souvenirs au cours de ces années de thèse (et de master !).

Bien évidemment, apprécier son travail dépend beaucoup des personnes qui nous entoure et là, on peut dire que je travaille avec des gens géniaux. Un très, très, grand merci à toute l'équipe d'HypnoVR, pour le partage : les conversations et les fous rires mais aussi pour cet amour de la nourriture, des karaokés (et de la boisson ?!) qui nous unis. Un big-up spécial pour la Team BOLO, membres passé et présents pour avoir fortement égayé les périodes de confinements/couvre-feu (la fête de Noël 2020 restera dans les annales 😊). Bref, vous êtes une belle bande de trublions et je suis très heureuse de vous avoir rencontré et d'avoir partagé tous ces moments avec vous ! 😊

Merci à Max, Alice, Gégé, Laurent et Anne-So, parce que, bon déjà vous êtes géniaux, mais aussi parce qu'à chaque fois qu'on se voit on se tape des fous-rires mémorables, et que je vous adore, cœur sur vous !

La période Covid n'ayant pas entraînée que des choses... disons désagréables. Elle m'a aussi permis de rencontrer tout un tas de personnes formidables. Un très grand merci à la Tyrannie du Son ! Ma petite Alex, on s'est rencontrée sur, disons un malentendu hahaha, mais c'était un formidable hasard, point de départ de tout un tas de belles rencontres merci pour ta gentillesse et ton sourire et ton amitié ! Thomas, Julien, Nono, Renaud, Olivier, merci à vous pour les soirées, randos et autres activités plus ou moins ludiques 😊 Vivement le prochain Chat'péro (est-ce qu'on ne devrait pas déposer le concept ? :P ) ! Yves, te dire merci ne suffirait pas, mais comme j'aime bien les trucs inutiles, je te le dis quand même :P. Nos sessions écriture-Valheim m'ont fait beaucoup de bien et je ne pense pas que je serais arrivée au bout sans toi. Aux membres de la Team Binouze 2.0, merci de m'avoir accepté dans votre cercle très fermé, vous contribuez très clairement à rendre ma vie encore plus cool qu'elle ne l'est de base. 😊

Enfin, je voudrais remercier ma famille, pour leur soutien et pour toutes ces choses qui font que je vous aime. Tout particulièrement toi Papa, parce que sans toutes ces choses qu'on faisait quand j'étais petite, la chasse aux insectes, regarder les étoiles et les éclipses, je n'aurais probablement pas choisi cette voie. C'est grâce à toi que j'aime les sciences, les mystères et les gadgets de geek aussi ! Bien sûr, je remercie ma bande de joyeux lurons Dijonnais, comme on se connaît depuis toujours et que vous avez probablement autant contribué à mon « éducation » que ma famille, je vous mets dans cette partie 😊. Depuis toutes ces années, on a tous beaucoup évolué, certains ont accédé à la propriété, un a même obtenu une étoile pour son restau ouvert en pleine pandémie, d'autres ont eu une petite fille magnifique, et se sont marié et moi... Ben, ça y est, j'ai fini mes études ! Haha Maintenant, je pourrais dire que je ne suis plus étudiante, je suis une grande personne maintenant ! Bref les p'tits loups, j'vous aime !

## Abbreviations

- 3D : Tri-dimensionnel
- AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens
- ANI : Analgesia nociception Index
- AR : Réalité Augmentée
- ASIC : Acid-Sensing Ion Channel
- CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
- CMS : Common Mode Sense
- CpF : Cortex pré-Frontal
- CPM : Conditioned pain modulation
- ECG : Electrocardiogramme
- EDA : Electrodermal activity (Activité électrodermale)
- EEG : Electroencéphalogramme
- EN : Echelle numérique
- EVA : Echelle visuelle analogique
- EVS : Echelle verbale simplifiée
- FR : Fréquence respiratoire
- GB : Gigabytes
- HDM : Head mounted display (casque de réalité virtuelle)
- HF : High frequency (Haute fréquence)
- HR : Heart rate (Rythme cardiaque)
- HRV : Heart rate variability (Variabilité du rythme cardiaque)
- Hz : Hertz
- IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- IMN : Interventions Non-Médicamenteuses
- LC : Locus Coeruleus
- LF : Low frequency (basse fréquence)
- LF/HF : ratio des basses sur les hautes fréquences
- LGIC : Ligand-Gated Ion Channels (Canaux ioniques activés par des ligands)
- ME : Moelle épinière
- NTS : Noyau du tractus solitaire

- PAG : Substance grise périaqueducule
- PB : Noyau Parabrachial
- pNN50 : le pourcentage de battement séparés par plus de 50ms
- RAM : Random Access Memory (Mémoire à accès aléatoire)
- RMSSD : Root Mean Square of successive differences (La racine carré de la somme des différences d'intervalles successifs)
- RVM : Réticulée ventromédiane
- SNC : Système nerveux central
- SNP : Système nerveux parasympathique
- SNS : Système nerveux sympathique
- SRD : Sous-noyau réticulaire dorsal
- STAI : State-Trait Anxiety Inventory (inventaire de l'anxiété de trait (STAI-T) et d'état (STAI-E))
- TRPA : Transient Receptor Potential Ankyrin
- TRPM : Transient Receptor Potential Melastatin
- TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid
- VR : Virtual Reality (Réalité virtuelle)
- VRH : Virtual reality hypnosis (Hypnose en réalité virtuelle)

## Table des matières

Remerciements.....	I
Abbreviations.....	III
Table des figures.....	IX
Tables des figures et tableaux Etude 1.....	IX
Tables des figures et tableaux Etude 2.....	X
Tables des figures et tableaux Etude 3.....	X
Introduction générale :.....	1
I – La douleur.....	2
1 - Détection et intégration de la douleur.....	5
2 – Facteurs psychosociaux impactant le ressenti de la douleur.....	24
3 – Evaluation de la douleur aiguë en clinique.....	25
4 – Prises en charge des douleurs.....	30
II – La réalité virtuelle.....	33
1 – De son invention à nos jours.....	34
2 – Utilisation de la réalité virtuelle en clinique.....	37
III – L’hypnose.....	45
1 – Origine de l’hypnose.....	46
2 – L’état hypnotique.....	48
3 – Evaluation de la suggestibilité.....	49
4 – Hypnose et douleur.....	50
IV – L’hypnose en réalité virtuelle.....	51
V – Rationnel des travaux de thèse.....	53
Matériel et méthodes :.....	55
1- Réalité virtuelle :.....	55
1.1 Casques de réalité virtuelle :.....	55

1.2	Application HypnoVR : .....	56
2.	Hypnose.....	60
3.	Mesures psychologiques et psychophysiques .....	60
3.1	Questionnaires et échelles.....	60
3.2	Evaluation du score de douleur .....	61
4.	Stimulations nociceptives.....	62
5.	Acquisition des signaux physiologiques .....	63
5.1	Electroencéphalographie .....	63
5.2	Rythme cardiaque .....	65
5.3	Fréquence respiratoire .....	66
5.4	Activité électrodermale.....	66
Résultats.....		68
Etude 1 : Effet d’HypnoVR sur les seuils de douleur et la modulation des paramètres autonomes.....		68
Abstract .....		70
Introduction.....		71
Methods .....		73
Participants.....		73
Study design .....		73
Virtual reality Hypnosis .....		73
Thermal stimuli and Experimental protocol.....		74
Physiological data .....		76
Data collection .....		77
Statistical analysis .....		77
Results.....		78
Virtual reality hypnosis effect on pain thresholds and pain evoked potentials .....		79
Virtual reality modulation of pain-induced physiological changes.....		81

Discussion .....	82
References .....	86
Etude 2 : Effets d'HypnoVR sur la perception douloureuse et sur la modulation des paramètres autonomes .....	90
Abstract .....	92
Introduction.....	93
Methods .....	94
Participants.....	94
Primary and secondary outcomes.....	94
Study design .....	95
Virtual reality Hypnosis .....	95
Thermal stimuli and Experimental protocol.....	95
Physiological data .....	96
Data collection .....	97
Statistical analysis .....	97
Results.....	98
Population.....	98
Cold pain perception .....	98
Subgroup analyses.....	99
Physiological signals.....	100
Discussion:.....	104
Etude 3 : Comparaison d'HypnoVR à l'hypnose, effets des deux techniques sur les seuils de douleur et sur le recrutement des contrôles descendants de modulation de la douleur .....	107
Abstract .....	109
Introduction.....	110
Methods .....	111
Participants.....	111

Primary and secondary outcomes.....	111
Study design.....	111
Virtual reality Hypnosis.....	111
Hypnosis.....	113
Conditioned pain modulation protocol.....	113
Heart rate and heart rate variability.....	114
Data collection.....	114
Statistical analysis.....	115
Results.....	116
Population.....	116
Heat pain thresholds.....	116
CPM effects.....	117
Time to first pain.....	119
Subjective pain rating.....	119
Physiological signals.....	119
Heart rate.....	119
RMSSD.....	120
Discussion.....	121
IV – Discussion.....	122
Annexes :.....	162
Annexe 1 : Questionnaire d’anxiété (STAI-Etat et STAI-Trait).....	162
Annexe 2 : Test de suggestibilité non-hypnotique (Echelle de Barber).....	164
Annexe 3 : Test de suggestibilité hypnotique (Test de Stanford A).....	170

## Table des figures

Figure 1 : Classification des douleurs. ....	4
Figure 2 Caractéristiques des neurones sensoriels. ....	6
Figure 3 : Canal TRP. ....	7
Figure 4: Détection et intégration du signal nociceptif thermique. ....	10
Figure 5 : Voies descendantes de modulation de la douleur. ....	12
Figure 6 : Modulation conditionnée de la douleur (CPM). ....	15
Figure 7 : Système nerveux autonome, sympathique (SNS) et parasympathique (SNP). ....	16
Figure 8 : Baroréflexe et arythmie sinusale respiratoire. ....	18
Figure 9 : Schéma de tracé ECG et analyse de la variabilité du rythme cardiaque. ....	21
Figure 10 : Sudation et conductance électrodermale. ....	23
Figure 11 : Echelles d'évaluation de la douleur aiguë. ....	27
Figure 12 : Sensorama de Heiling (à gauche) et l'épée de Damoclès de Sutherland (à droite). ....	34
Figure 13 : Capture d'écran provenant des scénarios HypnoVR. ....	57
Figure 14: Représentation de l'emplacement des électrodes, respectant le système 10-20. ....	65
Figure 15 : Voies potentielles de l'effet d'HypnoVR. ....	130
Figure 16 : Figures issues des analyses en machine learning de Cédric Champagnol Di-Liberti. ....	132

## Tables des figures et tableaux Etude 1

Figure 1: Overview of the experimental protocol indicating 3 periods. ....	75
Figure 2: Flow diagram of screened, randomized, and excluded participants. ....	78
Figure 3: Effect of virtual reality hypnosis on pain thresholds and somatosensory event-related potentials. ....	80
Figure 4: Effect on virtual reality hypnosis (VRH) on autonomic parameters. ....	81
Table 1: Patients characteristics. ....	79

## Tables des figures et tableaux Etude 2

Figure 1: Experimental design.....96

Figure 2: VAS scores (/10).....100

Figure 3: Heart rate and heart rate variability.....102

Figure 4: Respiration.....104

Table 1: Demographic data.....98

## Tables des figures et tableaux Etude 3

Figure 1: Study design. ....112

Figure 2: Heat pain thresholds.....117

Figure 3: Conditioned pain modulation.....118

Figure 4: Heart rate and heart rate variability.....120

Table 1: Demographic data.....116

## Introduction générale :

La réalité étendue (qui comprend la réalité augmentée et la réalité virtuelle) commence à apparaître dans de nombreux aspects du quotidien, que ce soit pour des visites d'appartements, des essais « en direct » de lunettes ou de coupes de cheveux, dans l'enseignement ou encore dans la médecine. Depuis l'apparition des casques grand public et autonomes son utilisation est en expansion. La réalité virtuelle a de nombreuses applications dans le domaine médical comme son utilisation dans la formation à des gestes chirurgicaux précis, dans des psychothérapies (notamment via les thérapies d'expositions pour les phobies), ou encore dans la gestion de la douleur et de l'anxiété liée à un examen médical ou à un geste chirurgical. A cet outil vient s'ajouter à un large panel de techniques non-pharmacologiques existantes. Panel dont fait partie l'hypnose. L'hypnose est un état à part entière dans lequel un individu va plus ou moins accroître ses capacités à répondre à des suggestions, comme par exemple, la suggestion de moins ressentir les stimulations extérieures potentiellement douloureuses. Cependant, nous ne sommes pas tous égaux dans notre réceptivité à l'hypnose, si certains répondent très bien aux suggestions (parfois même en l'absence d'induction hypnotique), d'autres sont moins sensibles à ce type d'approche. L'hypnotisabilité est un trait de personnalité, tout comme l'imagination, ou l'intelligence. Afin de potentiellement toucher plus de monde, dès le début des années 2000, il a été imaginé de combiner les outils de réalité virtuelle à des techniques d'hypnose. La combinaison des stimulations visuelles et auditives étant censée aider le patient à entrer en hypnose. C'est dans ce contexte qu'a été créée la société Hypno VR qui m'a recrutée pour tester et améliorer leurs scénarios d'hypnose en réalité virtuelle et apporter des arguments scientifiques quant à son efficacité ou non. Au cours de ces trois années, nous avons mené trois expériences qui apportaient des réponses sur le fonctionnement de l'hypnose en réalité virtuelle sur le plan physiologique et qui ont mis en évidence des facteurs psychosociaux conduisant à son acceptation par les sujets et son efficacité sur les douleurs.

## I – La douleur

La douleur est une émotion désagréable et cependant nécessaire à la survie et mise en place au cours de l'évolution dont on retrouve des traces qui nous parviennent de la préhistoire. L'étude des restes humains nous indique qu'une forme de médecine existait déjà à l'époque, que bon nombre de blessures guéries ont été « soignées » par l'Homme. Des marques de trépanation ont en effet été retrouvées sur bon nombre de reste humains, même s'il est peu probable qu'elles aient toutes été faites dans un but médicinal<sup>1</sup>. Bien entendu, il ne reste que très peu de traces de possible médications par les plantes, même s'il est supposé que le pavot fût déjà utilisé à la fin du néolithique<sup>2</sup>.

Dans la Chine et l'Egypte ancienne, les « soignants » possédaient une pharmacopée impressionnante, notamment le pavot en Egypte et en Chine. Dès -2800 avant notre ère, plus de 360 substances médicinales étaient répertoriées et utilisées jusque dans les plus hautes sphères de l'empire Chinois. A côté des substances susceptible de soulager la douleur, l'utilisation d'interventions non-médicamenteuses était répandue. Confucius (551-479 AV JC), a développé l'acupuncture pour soulager les douleurs en association ou non avec des substances médicinales<sup>3</sup>.

Dans la Grèce antique, jusqu'au VII<sup>ème</sup> siècle AV JC, la douleur venait des dieux, la médecine était liée à au culte d'Apollon. Puis progressivement, la pensée humaine se sépare des dieux et de la mythologie. La douleur chronique de même que la souffrance émotionnelle qui en découle furent reconnues et décrites au cours du V<sup>ème</sup> siècle AV JC notamment dans *Philoctète* de Sophocle qui décrit les douleurs provoquées par une blessure vieille de dix ans<sup>3</sup>. Depuis lors, le regard porté sur la douleur n'a cessé de changer : vue comme « un mal nécessaire » au Moyen-âge, on pensait que c'était les souffrances endurées dans une existence qui permettaient d'avoir sa place au Paradis. A partir de la Renaissance, on commence à étudier l'anatomie, De Vinci (1452-1519) émet l'idée de la transmission physiologique de la douleur. L'arrivée dans la panacée pharmaceutique de l'opium (mélange d'alcool et d'opium connu sous le nom de Laudanum) en 1655, permet de soulager les douleurs efficacement, mais c'était un produit dangereux qui fit des ravages dans toutes les sphères de la société, surtout en Angleterre et en France où le Laudanum était très largement consommé à titre récréatif. On retrouve trace de l'ambivalence de ses effets et dans un poème de Baudelaire tiré du recueil *Les Paradis Artificiels*<sup>4</sup>.

Dans le cadre des anesthésies, deux écoles de pensées se faisaient face, pour certains, dont le physiologiste François Magendie (1783-1855), la perte de conscience lors d'une opération était quelque chose d'avalissant cependant, une partie de la communauté médicale et scientifique n'était pas de cet avis et la découverte du protoxyde d'azote et de l'éther a totalement modifié la prise en charge des patients<sup>5</sup>.

L'International Association for the Study of Pain (IASP) est fondée en 1973, et définit la douleur comme « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion » (1986). Cette définition a été modifiée en 2020 pour devenir « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Ainsi, bien que la douleur et sa prise en charge accompagnent l'humanité depuis ses débuts, le regard que l'Homme y porte n'a eu de cesse de changer au fil des siècles. Notamment au cours de ces dernières décennies grâce aux avancées de la science et de la médecine.

La douleur aiguë est maintenant reconnue comme étant essentielle pour la survie d'un organisme comme on peut le constater par l'étude des personnes souffrant d'insensibilité congénitale à la douleur (e.g., mutation du récepteur au Nerve Growth Factor (NGF), TrkA<sup>6</sup>) ; mutation du gène SCN9A codant pour une sous-unité du canal sodique à voltage dépendant Na<sub>v</sub>1.7<sup>7,8</sup>. Ces personnes naissent sans le « sens de la douleur », elles ne ressentent donc pas la brûlure d'une flamme ou encore les douleurs internes telles que celles provoquées par un os cassé. Ces personnes n'adaptent pas leur comportement en fonction de ces ressentis (e.g. retirer la main d'une source de chaleur, aller chez le médecin en cas de douleurs viscérales...), ces situations peuvent parfois mettre leur vie en danger<sup>9</sup>. Si ces cas sont très rares, il existe de nombreuses maladies induisant une perturbation de la sensibilité à la douleur.

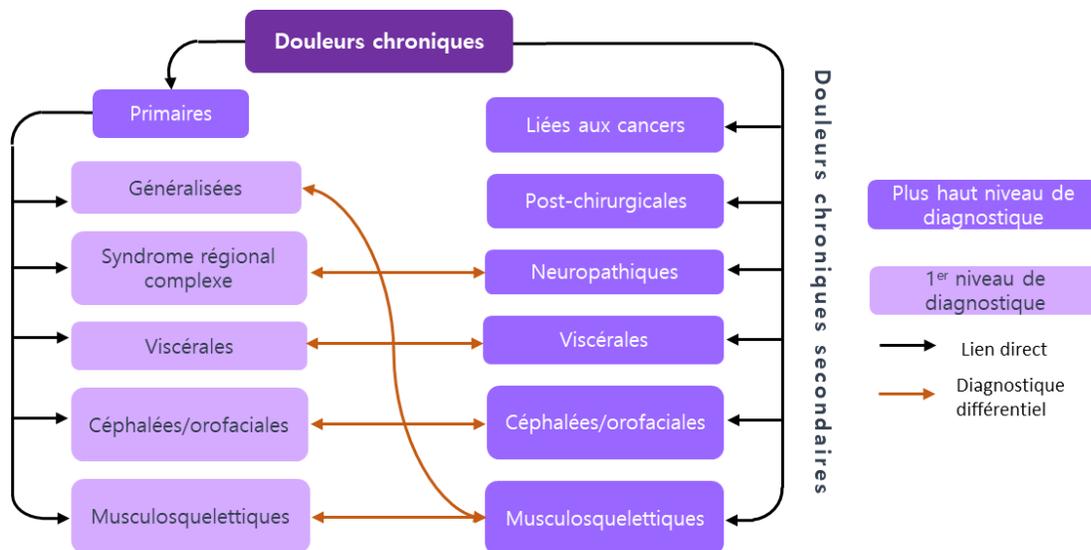
La douleur est classifiée entre les douleurs aiguës et les douleurs chroniques. La distinction de ces deux types de douleurs se fait par rapport à la durée de ces douleurs : les douleurs chroniques sont des douleurs qui durent depuis au moins trois mois, de façon permanente ou récurrente. L'Organisation Mondiale de la Santé a récemment mis à jour la Classification Internationale des Maladies (CIM-11 ; Figure 1.A). Ils distinguent les douleurs chroniques primaires des douleurs chroniques secondaires. Les premières sont considérées comme des maladies dont font partie les douleurs chroniques généralisées (e.g., fibromyalgie) et les douleurs musculosquelettiques

chroniques. Les douleurs chroniques secondaires sont quant à elles un symptôme d'une maladie et classées en six catégories (liées aux cancers, post-chirurgicales, neuropathiques, céphalée ou douleurs orofaciales secondaires, viscérales secondaires, musculosquelettiques secondaires) (10). Concernant les douleurs aiguës, (douleurs nociceptives), s'il n'y a pas de classification en tant que telle car cela représente tout type de douleurs qui ne dure pas dans le temps (contrairement aux douleurs chroniques), on peut distinguer le contexte dans lequel elles ont été faites : les douleurs expérimentales, provoquées en laboratoire dans des environnements contrôlés, par des stimulation nociceptives elles aussi contrôlées ; les douleurs procédurales, provoquées par un geste médical ; les douleurs post-opératoires qui découlent d'une intervention chirurgicale (Voir Figure1.B).

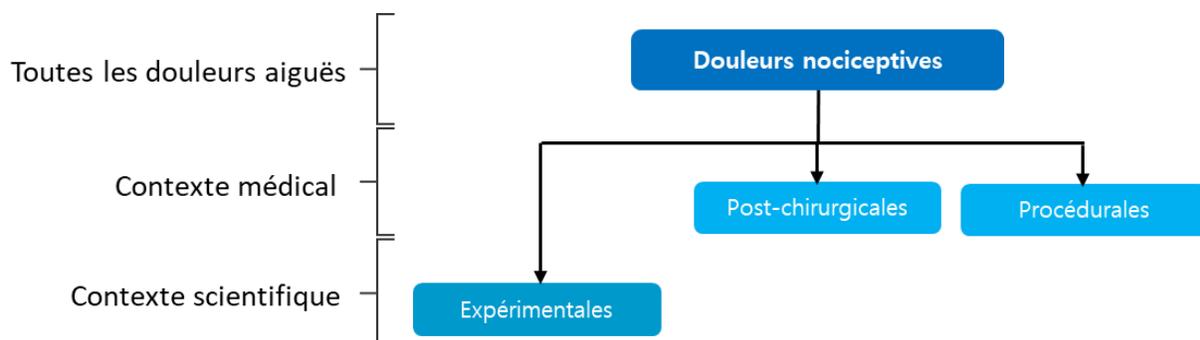
**Figure 1** : Classification des douleurs.

A. Classification des douleurs chroniques selon la classification internationale des maladies (CIM-11) de l'organisation mondiale de la santé. B. Distinction des douleurs aiguës selon le contexte d'administration.

A.



B.



## 1 - Détection et intégration de la douleur

La nociception est le processus de détection de stimuli potentiellement dangereux pour l'organisme. Ces stimuli peuvent être thermiques, mécaniques ou encore chimiques, leur détection se fait par des récepteurs spécialisés, mis en évidence par Sherrington en 1903<sup>11</sup>, localisés à l'extrémité de fibres sensorielles au niveau de la peau et des viscères. Ces neurones sensoriels (i.e., nocicepteurs) expriment des récepteurs spécialisés capables de détecter et de transformer un stimulus nociceptif en un message électrique. Celui-ci sera interprété à différents niveaux de l'organisme pour donner lieu à la sensation de douleur et ainsi permettre une réaction physiologique et/ou comportementale en réponse à la stimulation externe. On retrouve trois types principaux de neurones sensoriels, les fibres C, de petit diamètre et non myélinisées, ont une faible vitesse de transduction (0.4 -1.4 m/s) ; les fibres A $\delta$ , moyennement myélinisées et de calibres moyen (5-30 m/s). Les fibres A $\beta$  sont larges et fortement myélinisées et ont une vitesse de conduction très élevée sont généralement non-nociceptives (voir Figure 2). Le corps cellulaire de ces neurones sensoriels se trouve dans les ganglions de la corne dorsale de la moelle épinière, le ganglion noueux ou encore dans le ganglion trigéminal. Ce sont des neurones pseudo-unipolaires, l'axone se divise, d'une part pour innerver leur cible en périphérie et d'autre part pour faire synapse avec des interneurons locaux ou directement avec des neurones à projection supra-spinale (de second ordre) dans la moelle épinière ou dans le noyau trigéminal. Les axones des neurones sensoriels nociceptifs spécifiques expriment de nombreux canaux et récepteurs permettant de détecter différents types de stimulations potentiellement dangereuses pour l'intégrité de l'organisme, nous allons maintenant présenter les principaux récepteurs/canaux impliqués dans la détection de stimuli nociceptifs.

Figure 2 Caractéristiques des neurones sensoriels.

		Seuil thermique
1.1 -	<p><b>A<math>\alpha</math> et A<math>\beta</math></b></p>  <p>Myélinisée Diamètre 6 à 12 <math>\mu\text{m}</math> Vitesse 30 à 100 m/s Proprioception, toucher léger</p>	N.A
	<p><b>A<math>\delta</math></b></p>  <p>Peu myélinisée Diamètre 1 à 5 <math>\mu\text{m}</math> Vitesse de conduction 5 à 30m/s <b>Nociception</b> (mécanique, thermique, chimique)</p>	Type I ~ 53°C Type II ~ 43°C
	<p><b>C</b></p>  <p>Non myélinisée Diamètre 0,2 à 1,5 <math>\mu\text{m}</math> Vitesse de conduction 0,4 à 1,4 <math>\mu\text{m}</math> Thermoception / démangeaisons <b>Nociception</b> (mécanique, thermique, chimique)</p>	~ 43°C

### Détecteurs moléculaires des stimulations nociceptives

#### 1.1.1 - Thermoception

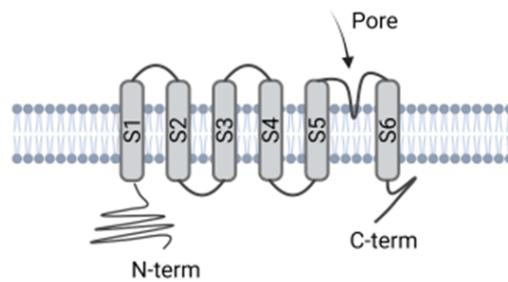
La thermoception repose largement sur l'activation de canaux cationiques non sélectifs appelés TRP (Transient Receptor Potential). Chez l'homme sont présents plusieurs sous-familles de canaux TRP : Canonical, Ankyrin (TRPA), Melastatin (TRPM), Mucolipin, Polycistin et, Vanilloïde (TRPV). Au sein de cette famille, se trouve des canaux thermo-sensitifs<sup>12,13</sup>. Il a été montré que les canaux TRPV 1 à 4 détectent et codent les stimulations chaudes et chaudes nociceptives. Ils se différencient par leur seuil d'activation qui est d'environ 30°C pour les TRPV3 et TRPV4, 42°C pour le TRPV1 et 52°C pour le TRPV2<sup>14</sup> (voir figure 3). Ces canaux ne sont pas uniquement sensibles à la chaleur, ils s'activent également en présence de substances chimiques notamment la capsaïcine (composé vanilloïde qui se trouve être le principe actif du piment) et de variations de pH (H<sup>+</sup>) par exemple. Les canaux TRPM sont majoritairement sensibles au froid (les TRPM2, TRPM3 et TRPM5 peuvent aussi répondre au chaud non nociceptif, jusqu'à 35°C<sup>14</sup>). Dans cette sous-famille, se trouve le TRPM8, activé, outre par une baisse de température, par le menthol par exemple. Il est nécessaire pour le ressenti du froid douloureux ou non, chez la souris tout du moins<sup>15</sup>. Le TRPA1 s'active en présence

d'aldéhyde cinnamique (composé que l'on retrouve dans la cannelle), thymol, menthol, diclofénac, ibuprofène, prostaglandines, des amines comme la sérotonine ou la noradrénaline, et encore de nombreuses autres molécules (voir, Sousa Monteiro de Araujo et al., 2020<sup>16</sup> pour revue). Ces canaux participent à la détection du froid nociceptif, leur seuil d'activation est d'environ 17°C. Ils sont également impliqués dans la sensibilité aux substances chimiques et aux stimuli mécaniques <sup>16</sup>.

**Figure 3 :** Canal TRP

**A.** Structure type d'un canal TRP. **B.** Résumé des principaux ligands des canaux TRP impliqués dans la nociception.

A.



B.

	Agonistes	Antagonistes
TRPV1	Voltage, chaleur (~42°C) composés vanilloïdes (capsaïcine), protons, anandamide, camphre, allicine	Capsazepine, PIP2
TRPV2	Chaleur (~52°C), 2-APB, stimuli mécaniques	Rouge de ruthénium
TRPM8	Froid (~25°C), menthol, iciline, PIP2	Rouge de ruthénium
TRPA1	Froid (~15°C), isothiocyanate d'allyl, cinnamaldéhyde, carvacrol, allicine, THC, stimuli mécaniques	Rouge de ruthénium, camphre, amiloride

Comme on le voit ici, la détection d'un stimulus précis n'est pas l'apanage d'une seule chaîne de transduction, mais implique plutôt l'activation de plusieurs canaux simultanément. L'étude de Vandewauw et son équipe<sup>17</sup> le démontre bien, c'est seulement en l'absence des récepteurs TRPV1, TRPM3 et TRPA1 (triple knock-out) que l'on abolit (presque complètement) la capacité de souris à ressentir la douleur au chaud. En revanche, elles montrent toujours une préférence pour les températures modérées, ainsi que des réactions de nociception aux stimuli froids ou mécaniques douloureux. Si de nombreux acteurs de la sensibilité au froid et au chaud nociceptif ont été découverts et rapportés brièvement ici, les canaux chlorures ou sodiques qui sont aussi impliqués dans la nociception thermique<sup>18</sup> n'ont pas été abordé ici. Leur activation ainsi que les cascades de transduction aboutissant à la dépolarisation des neurones sensoriels les exprimant ne sont que partiellement élucidés, surtout chez l'homme. Il faut cependant noter que la sensibilité thermique est de loin la mieux comprise. Concernant les autres modalités, il reste encore beaucoup de travail à faire pour comprendre comment elles sont détectées.

#### 1.1.1 – Les canaux sensibles aux substances acides

Ils appartiennent à la famille des Acid-Sensing Ion Channels (ASICs), des canaux ioniques activés par des ligands (LGIC) appartenant à la superfamille des canaux sodium degenerin/épithéliaux. Ces canaux sont principalement connus pour être sensibles aux stimuli chimiques (aux variations de pH et à l'acide arachidonique, par exemple) et seront activés entre autres par l'acidification des tissus environnants comme c'est le cas lors d'une inflammation par exemple<sup>19</sup>. Ils semblent également être sensibles aux stimulations mécaniques mais les mécanismes exacts de cette mécanoréception ne sont pas encore élucidés (voir les revues : 19 et 20).

#### 1.1.2 – Détection des stimuli mécaniques

La détection des stimuli mécaniques douloureux impliquerait par les canaux Piezo<sup>21</sup>, en plus des canaux ASICs qui semblent impliqués dans la mécanoreception et la proprioception (*cf. 1.1.1*). Les canaux Piezo1 sont exprimés majoritairement dans les poumons, la vessie et la peau<sup>22</sup> alors que Piezo2 est principalement exprimé dans le système nerveux central (SNC)<sup>23</sup>. Les mécanismes d'activation de ces canaux ne sont pas encore bien compris, plusieurs hypothèses existent néanmoins, par exemple, le canal pourrait être attaché à la matrice extracellulaire et serait donc sensible aux modifications de conformation de la matrice. Il pourrait également s'activer après des différences de tension de la membrane cellulaire, changeant la conformation de la protéine<sup>22</sup>.

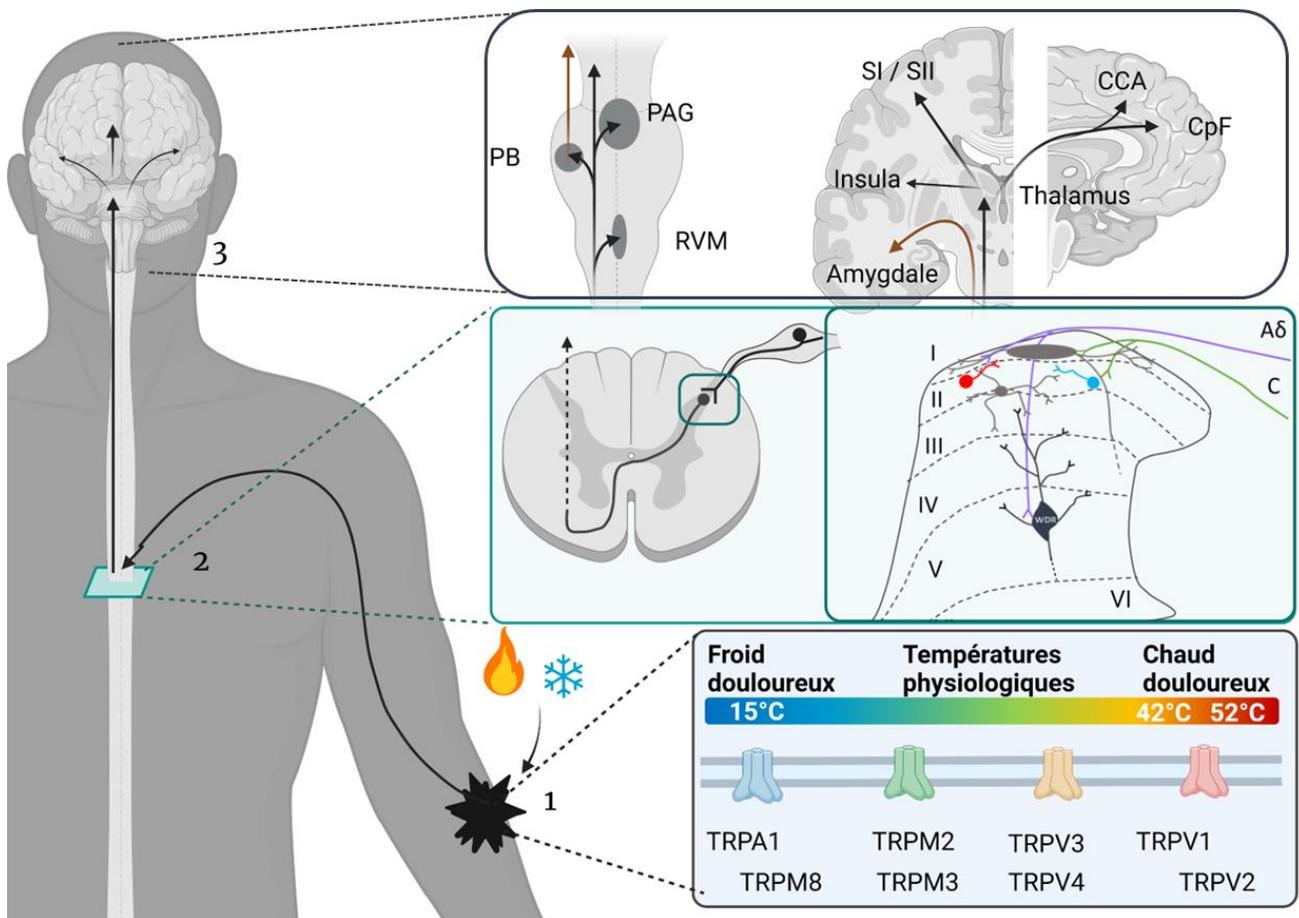
## 1.2 – Intégration du signal

On peut distinguer deux types de douleurs en fonction des fibres stimulées, une douleur primaire, dite de « type I », intense et qui survient rapidement après la détection du stimulus nociceptif et une douleur plus sourde, qui intervient dans un second temps mais qui dure également plus longtemps, douleur de type II. Cette succession temporelle semble être liée à l'arrivée successive des « messages nociceptifs » sous la forme de potentiels d'action véhiculés respectivement par des fibres à forte (fibres A) et à faible vitesse de conduction<sup>24</sup>. Celles-ci projettent dans les couches superficielles de la moelle épinière, les couches I et II (ou elles vont contacter, entre autres, des neurones nociceptifs spécifiques) majoritairement mais aussi dans la couche V (où se trouvent des neurones à larges champs dynamiques (*wide dynamic range* en anglais) qui s'activent dans le cas de stimulations nociceptives, mais aussi non-nociceptives<sup>25</sup>, voir Figure 4. La moelle épinière n'est pas un simple relai où les neurones sensoriels de 1<sup>er</sup> ordre contactent les neurones de 2<sup>nd</sup> ordres dont certains projettent ensuite aux structures supra-spinales. Dans la moelle épinière, le message nociceptif est en effet largement modulé par un réseau dense d'interneurones excitateurs (i.e., glutamatergiques) et inhibiteurs (i.e., GABAergiques et/ou glycinergiques). Les cellules non-neuronales qui s'y trouvent comme les astrocytes et les cellules microgliales et dans une moindre mesure les oligodendrocytes (i.e., les cellules gliales) font partie intégrante de ce réseau et permettent de moduler, au niveau synaptique et extra-synaptique, le message qui sera transmis aux centres supra-spinaux. La revue d'Andrew Todd donne une bonne idée de la complexité de ce réseau qui ne sera pas détaillée ici (Todd (2010)<sup>26</sup> ou celle de Braz et al., (2014)<sup>27</sup>).

Après intégration synaptique et extra synaptique des messages nociceptifs périphériques par les réseaux neuronaux de la moelle épinière, les neurones à projection supra-spinale conduisent l'information par différentes voies ascendantes. La principale va contacter le thalamus pour ensuite rejoindre les aires corticales qui permettent de percevoir consciemment ces informations, dans leur intensité et leur localisation (aspect sensori-discriminatif). L'intégration du signal nociceptif donne lieu à une réponse douloureuse complexe : émotionnelle et cognitivo-comportementale. Les voies empruntées peuvent être schématiquement divisée en deux, la voie latérale et la voie médiane, donnant lieu respectivement aux aspects sensori-discriminatifs et affectivo-émotionnels de la douleur. De nombreuses collatérales divergent de ces voies afin de recruter d'autres structures de la « matrice de la douleur » dont l'insula, le cortex cingulaire antérieur (CCA) ou encore des structures corticales impliquées dans les contrôles descendants (Figure 4).

**Figure 4:** Détection et intégration du signal nociceptif thermique.

1. Une stimulation thermique nociceptive va activer canal spécifique en fonction de la température du stimulus. L'information est transduite en message électrique et envoyée dans les couches I et II de la moelle épinière par les neurones sensoriels de type C et vers les couches I et V par les fibres de types A $\delta$  (2). Dans la corne dorsale de la moelle épinière, le message nociceptif se verra modulé par un réseau complexe d'interneurones inhibiteurs glycinergique ou GABAergique (en bleu) et excitateurs glutamatergiques (en rouge). Les cellules gliales ne sont pas représentées sur ce schéma mais participe à la modulation du signal nociceptif. Un neurone de second ordre va ensuite conduire l'information dans les centres supra-spinaux (3), la voie de la corne dorsale au thalamus se divise en nombreuses collatérales dans le tronc cérébral (substance grise périaqueducale (PAG), la formation réticulée ventro-médiane (RVM) et le noyau parabrachial (PB). Après avoir fait synapse dans le thalamus, le signal nociceptif sera interprété sur le plan sensori-discriminatif et affectivo-émotionnel par les différentes régions de la matrice de la douleur (les cortex sensoriels primaires et secondaires (SI et SII), l'insula, l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex préfrontal (CpF).

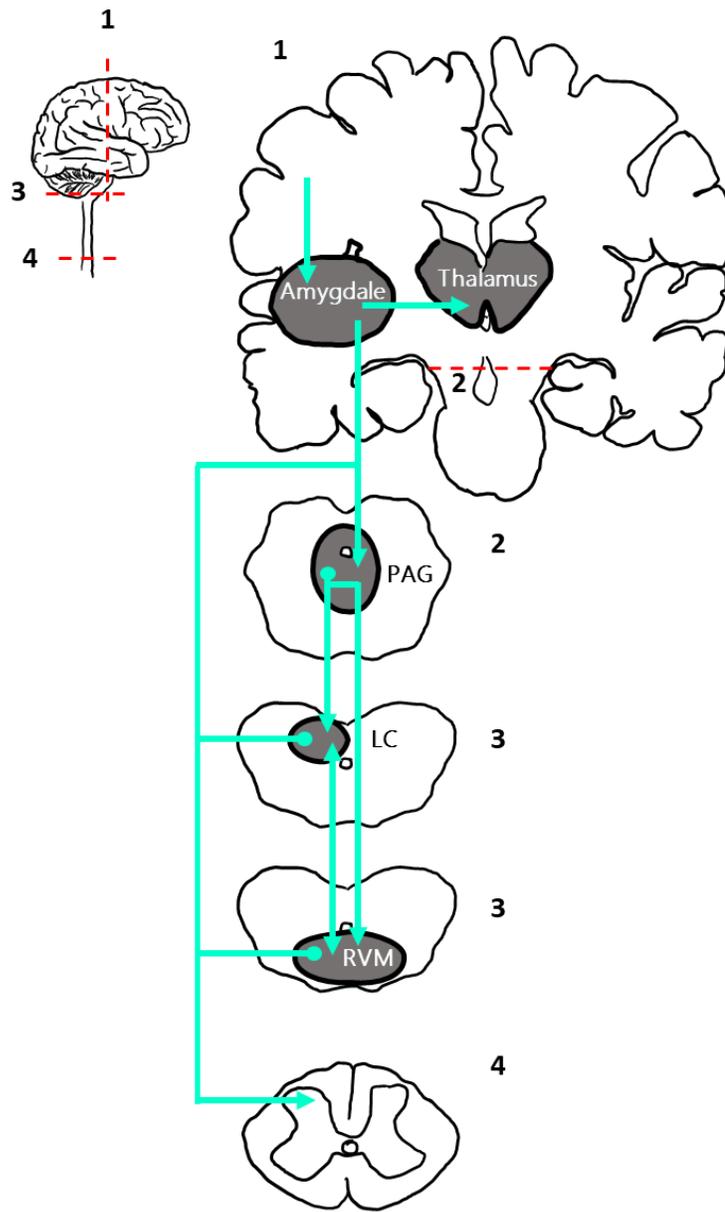


Les cortex sensoriels primaires (SI) et secondaires (SII) contiennent des neurones nociceptifs qui codent les aspects sensori-discriminatifs des stimuli (i.e., leur localisation, leur intensité ainsi que l'aspect temporel). Il est possible de visualiser l'intégration d'un stimulus par ces régions de manière non-invasive via la mesure des potentiels évoqués en électroencéphalographie (EEG) (i.e., pattern résultant de l'activité électrique des neurones d'une région, causé par une stimulation en périphérie). Il en résulte une activité électrique caractéristique d'ondes positives et négative qui surviennent dans un certain laps de temps, par exemple, les ondes précoces (>100ms) reflètent entre autres l'intégration de l'intensité d'un stimulus, le complexe d'onde N2 P2, reflèterait l'intensité (et sa perception) du stimulus, mais aussi l'interaction des processus attentionnels avec l'intégration stimulation<sup>28 29</sup>. Le CCA et le cortex insulaire seraient quant à eux impliqués dans les aspects affectivo-émotionnel et cognitivo-comportemental de la douleur<sup>30-33</sup>. Pour le froid non-douloureux, il semblerait que ce soit le cortex insulaire postérieur qui intègre ces aspects sensori-discriminatifs, et pour le froid douloureux, les études montrent qu'il serait traité par SII et le CCA<sup>31 34</sup>.

Lors du trajet des neurones de projection de la moelle épinière vers les régions supra-spinales, les voies ascendantes du système nociceptif forment de nombreuses collatérales dans le tronc cérébral et dans des structures du diencephale. Cela forme des boucles réflexes qui induisent des réponses réflexes et autonomes (i.e., non conscientes) suite à l'activation du système nociceptif. Plusieurs noyaux sont innervés par ces neurones, comme la substance grise périaqueducale (PAG) ou l'hypothalamus<sup>35</sup>. Ces structures peuvent également être recrutées par les voies descendantes (Figure 5) issues du cortex ou du système limbique (par exemple) pour moduler le message nociceptif, ou pour moduler la réponse motrice de la douleur (plainte, comportement, vasomodulation des vaisseaux) par rétroaction positive ou négative<sup>9</sup>.

**Figure 5 :** Voies descendantes de modulation de la douleur.

1. Une fois le message douloureux intégré, un message de rétrocontrôle sera renvoyé afin d'adapter la réponse de l'organisme. Ainsi, de nombreuses régions du tronc cérébral sont impliquées dans les mécanismes de modulation de la douleur. Notamment la substance grise périaqueducale (PAG). Le Locus Coeruleus (LC) dont les projections adrénérgiques vont soit faciliter, soit inhiber le message nociceptif dans la moelle épinière. La formation réticulée ventromédiane reçoit des projections à la fois de la PAG mais aussi du LC avec lequel la communication est bilatérale. Les projections sérotoninergiques de la RVM sont être inhibitrices de la douleur dans la moelle épinière. Adapté de Ossipov et al., 2010<sup>36</sup>.



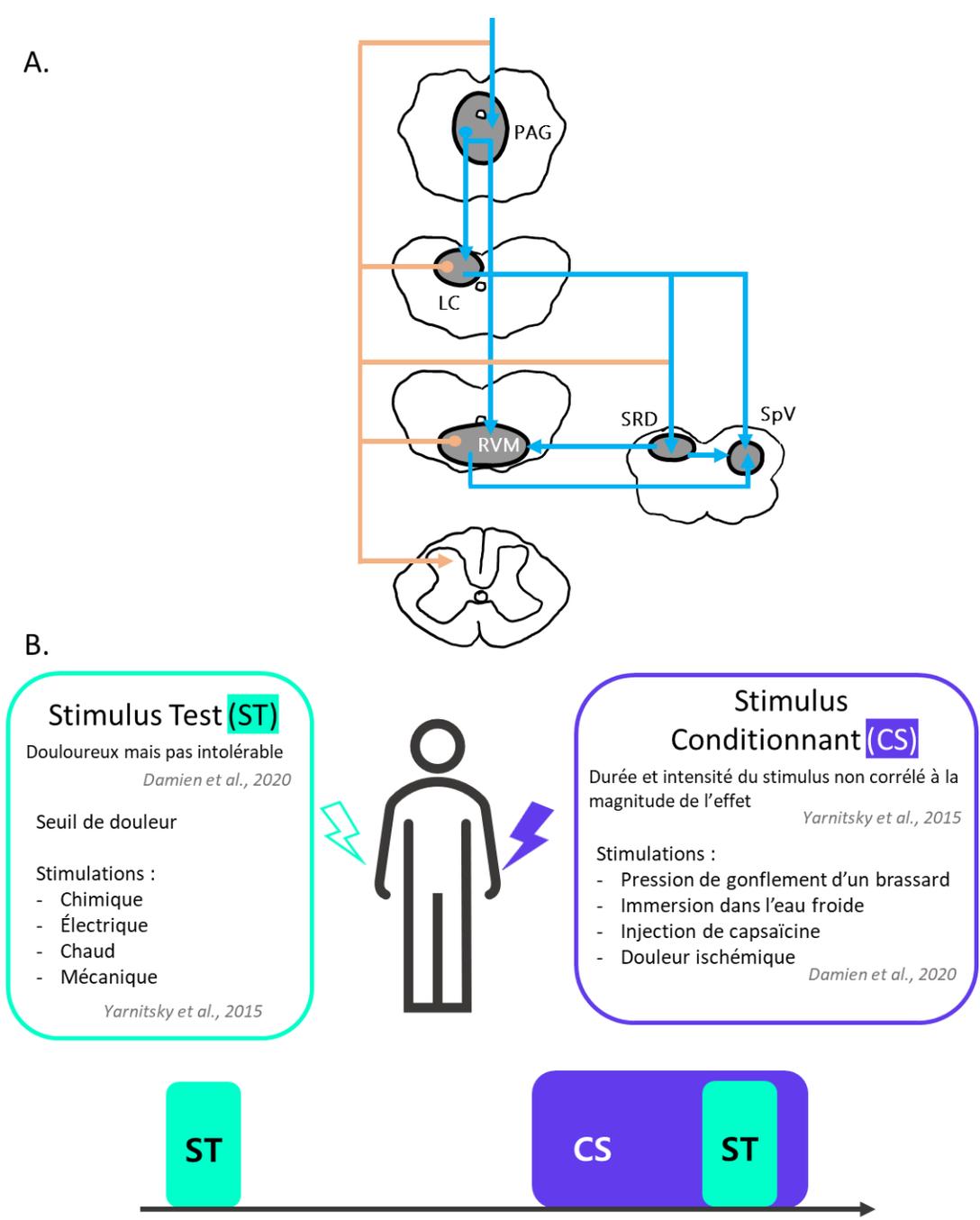
Une façon d'étudier ces contrôles descendants endogènes est l'utilisation de protocole de modulation conditionnée de la douleur (CPM - *Conditionned Pain modulation*) et anciennement connu sous le terme de Contrôles Inhibiteurs Diffus de la Nociception<sup>37</sup>. Le terme « CPM » est la terminologie de référence en (recherche) décrivant l'effet conjugué des voies endogènes de modulation de la douleur (facilitatrices et inhibitrices) en réponse à un stimulus nociceptif afférent<sup>38</sup>. Cela a été conceptualisé par la Gate-Control Theory de Melzack et Wall en 1965<sup>39</sup> et témoigne du mécanisme de « la douleur inhibée par la douleur » observé par Le Bars. Pour étudier ce phénomène, on mesure l'impact d'un stimulus conditionnant (SC) sur un stimulus test (ST). Le ST peut être une mesure de seuil de douleur (i.e., la température minimale permettant de déclencher une réponse douloureuse, mesurée par une stimulation chaude (par exemple) dont la température croît - rampe). Puis, on applique un SC sur une autre partie du corps que le TS (i.e., stimulation hétérotopique). Cela peut être un Cold Pressor Test par exemple. Enfin, on réapplique le TS, soit juste après le SC soit en même temps, et on compare le « score » du premier TS par rapport au second<sup>38</sup>; voir Figure6).

La mesure de l'ampleur de l'effet des CPM est d'intérêt en clinique car elle permet d'évaluer de manière indirecte les capacités du système nerveux central à recruter les mécanismes endogènes d'analgésie via les voies descendantes de modulation de la douleur<sup>38 40</sup>. Ce mécanisme semble impacté dans les douleurs chroniques (étude chez le rat)<sup>41</sup>. Les voies descendantes de la modulation de la douleur semblent impliquées dans les phénomènes de sensibilisation centrale et donc dans la chronicisation des douleurs<sup>42</sup>. L'effet des CPM est central<sup>43</sup> et implique des régions du tronc cérébral telles que le noyau sous-réticulaire dorsal, le noyau du raphé magnus, le noyau trigéminal, la PAG, le Locus Coeruleus (LC), et la formation réticulée ventromédiane (RVM)<sup>44</sup>. Ces trois structures sont liées entre elles : la PAG projette vers la RVM et le LC qui vont à leur tour contacter la corne dorsale de la moelle épinière via leurs efférences inhibitrice de la douleur respectives : sérotoninergique et noradrénergique<sup>40</sup>. Comme ces structures contiennent des récepteurs opioïdiques, beaucoup d'études se sont intéressées à l'implication du système opioïdique endogène dans ce phénomène de CPM, avec des résultats contradictoires. L'injection de naltrexone (un antagoniste des récepteurs  $\mu$ ) conduit à une réduction de l'effet des CPM, mais seulement chez des personnes avec des scores élevés de catastrophisation de la douleur<sup>45</sup>, de même, les effets du CPM sont atténués après une utilisation chronique d'opioïdes chez des patients avec des douleurs lombaires chroniques<sup>46</sup> mais pas chez des patientes fibromyalgiques<sup>47</sup>. Cela suggère des

mécanismes distincts de l'efficacité des CPM pouvant ou non impliquer le système opioïdérique endogène. S'il a été montré que la catastrophisation (i.e., le fait de penser que la douleur est quelque chose d'horrible et d'insurmontable) de la douleur impacte l'efficacité des CPM, il semblerait que d'autres facteurs entrent aussi en jeu, comme le suggère un méta-analyse<sup>48</sup>. Ainsi, l'âge (l'efficacité des CPM décroît avec le temps), le sexe (les CPM sont plus efficaces chez l'homme que chez la femme) et des facteurs génétiques (être porteur de l'allèle long du transporteur sérotoninergique 5HTTLPR module positivement les CPM) sont autant d'exemples de l'impact de facteurs dépendant du sujet<sup>48</sup>.

**Figure 6** : Modulation conditionnée de la douleur (CPM)

**A.** Voies impliquées dans l'effet de la modulation conditionnée de la douleur (CPM). Si les voies des CPM impliquent le réseau des voies descendantes de modulation de la douleur présenté en figure 5, il implique aussi le noyau réticulaire dorsal (SRD) et la division caudale du noyau trigéminal (SpV). Adapté de Ossipov et al., 2010<sup>36</sup> et Youssef et al., 2016<sup>44</sup>. **B.** Protocole de CPM

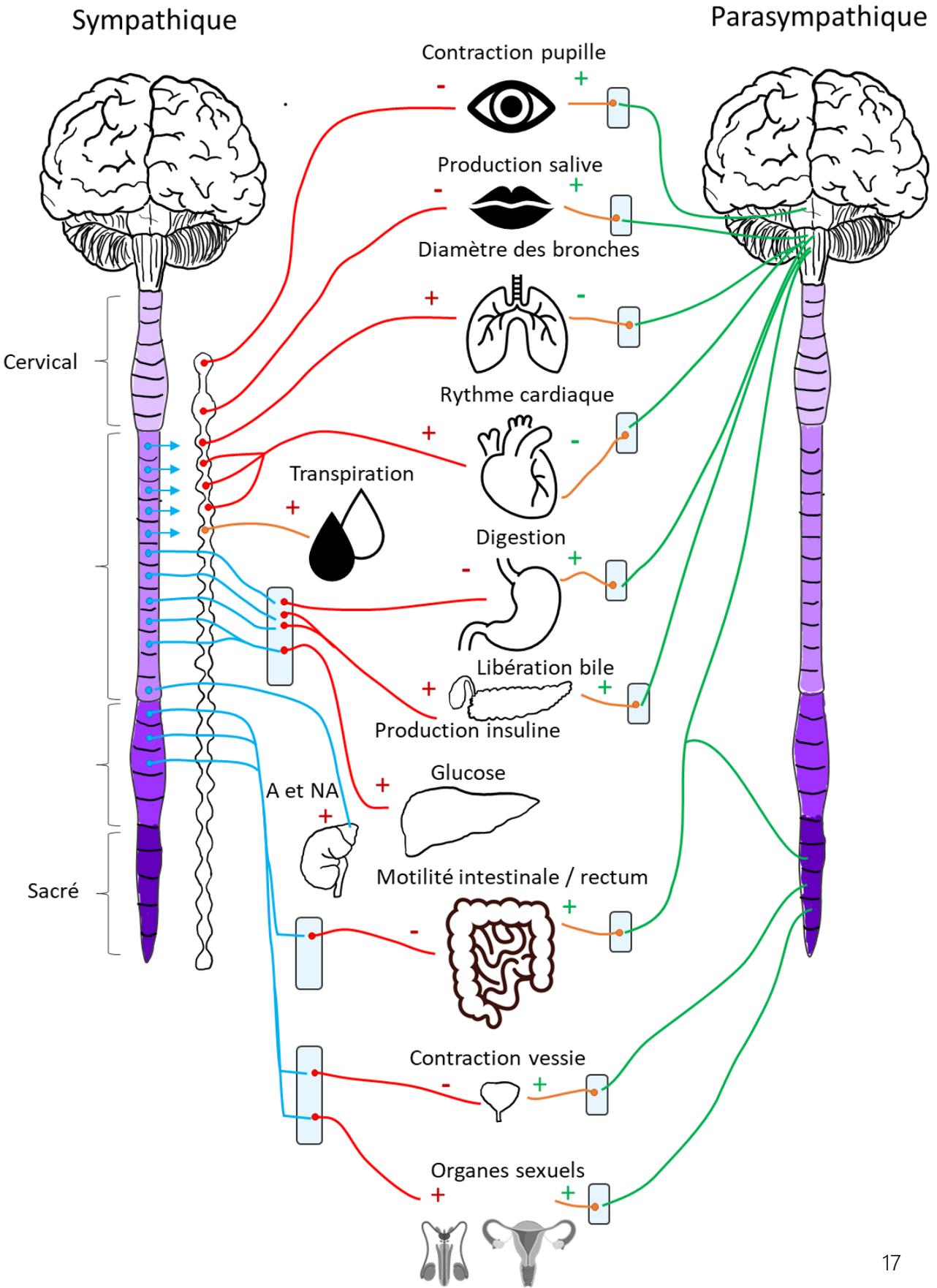


### *1.3 – Les systèmes nerveux autonomes sympathiques et parasympathiques*

Le système nerveux autonome est indispensable à l'homéostasie (i.e., les processus permettant de maintenir l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme) et à la régulation face à des changements environnementaux comme des stimulations nociceptives (allostase). De nombreuses fonctions autonomes sont régies par ce système (e.g., la digestion, la température corporelle, la production de salive et la miction). Il permet la régulation de plusieurs processus physiologiques tels que les rythmes cardiaque et respiratoire, la pression artérielle et l'activité des glandes sudoripares qui sont impactés par des stimulations nociceptives. Il est composé de deux branches, le système nerveux parasympathique (SNP - actif en condition de repos) et le système nerveux sympathique (SNS - impliqué dans la mobilisation de ressources pour faire face à un changement dans l'activité corporelle (e.g., sommeil/éveil), mentale ou en situation d'urgence). Les centres autonomes du tronc cérébral, largement interconnectés avec les structures cérébrales comme l'hypothalamus, reçoivent des informations de la part des neurones sensoriels du SNP et SNS, ce qui permet de réguler finement les réponses motrices. Les réponses motrices pour les branches SNS et SNP reposent sur deux neurones interconnectés : les neurones préganglionnaires (cholinergiques) et postganglionnaires (cholinergiques pour SNP ; adrénergiques pour SNS). Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires se situent dans les zones intermédiaires de la moelle épinière et ceux des neurones postganglionnaires, dans les ganglions autonomes ou dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale. Ces deux systèmes sont normalement maintenus dans une balance homéostatique. En général, le SNP inhibe l'activité des organes alors que le SNS les stimule, par exemple, le SNS stimule l'activité cardiaque alors que le SNP la diminue. En revanche, le SNS inhibe la motilité intestinale alors que le SNP la stimule (voir Figure 7).

**Figure 7 :** Système nerveux autonome, sympathique (SNS) et parasympathique (SNP).

Ces deux systèmes exercent des actions opposées sur les différents organes, glandes et tissus qu'ils innervent. Le SNS envoie des messages via la moelle épinière jusqu'à la chaîne ganglionnaire paravertébrale ou jusqu'à des noyaux spécifiques, où ils feront synapse (en bleu). Les neurones post-ganglionnaires vont ensuite innervent les organes cibles via des afférences adrénergiques (en rouge) sauf pour la sudation, qui est médiée par des afférences cholinergiques (orange). Les premiers neurones du SNP, partent majoritairement du tronc cérébral, ils vont faire synapse dans des ganglions spécifiques. Le second neurone contacté va innervent les organes cibles par des afférences cholinergiques (orange).



Ci-après, quelques exemples de fonctions végétatives impactés en cas de douleur.

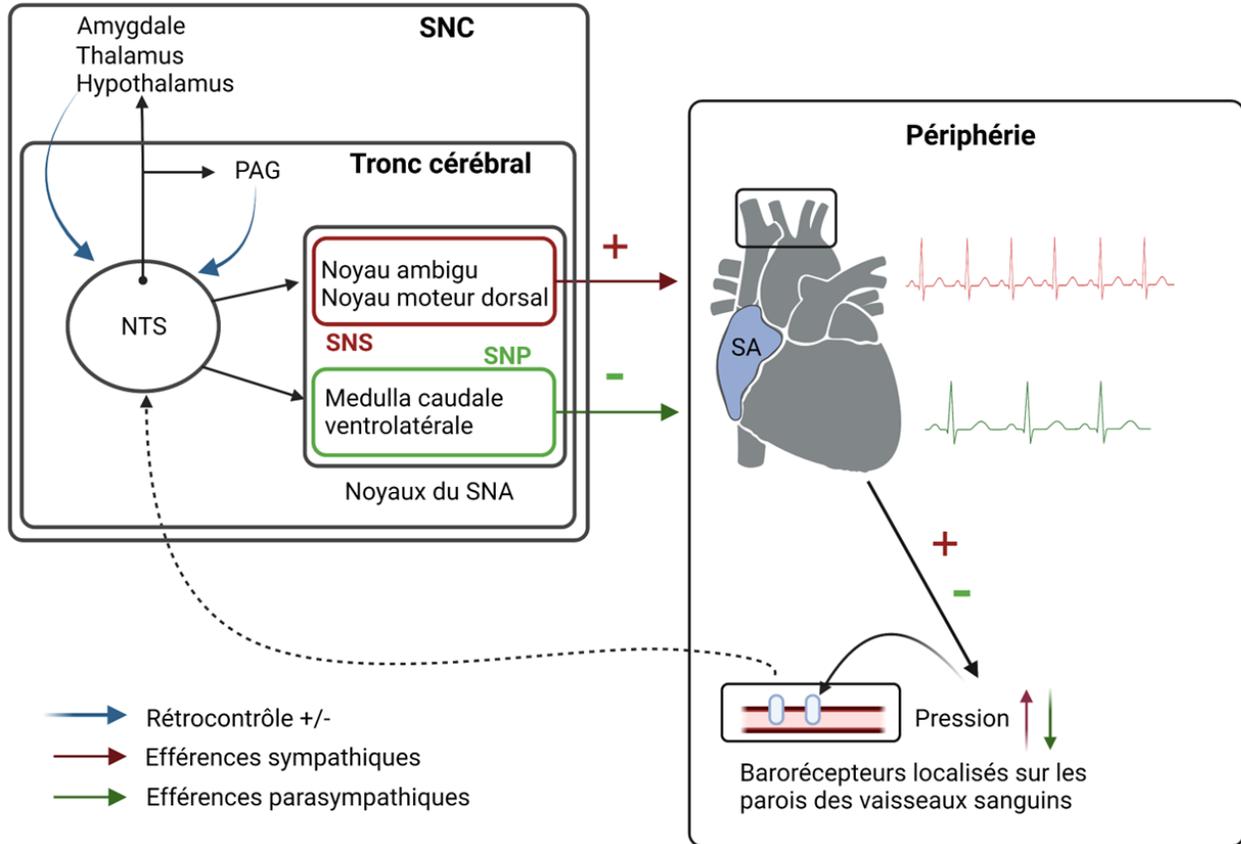
La première développée ici concerne le baroréflexe. Ce réflexe forme une boucle à rétroaction négative qui module le rythme cardiaque (HR) et la pression sanguine, celui-ci est schématisé en Figure 8. Ce réflexe apparaît en réponse à l'excitation mécanique ou chimique des barorécepteurs. On trouve les barorécepteurs responsables de ce réflexe sur les parois des vaisseaux de l'arc aortique et du nœud sinocarotidien, ceux-ci sont sensibles aux changements de pression sanguine par exemple<sup>49</sup>. Les barorécepteurs principaux du SNC semblent être les canaux Piezo2, sensibles aux distorsions mécaniques<sup>50</sup>. Ils transduisent cette information aux neurones projetant au noyau du tractus solitaire via les nerfs, vague et glossopharyngé. Les neurones du noyau du tractus solitaire activent la médulla caudale ventrolatérale (noyau du SNS), engendrant une levée d'inhibition des neurones intermediolatéraux de la moelle épinière et *in fine*, une réduction de l'activité du SNS innervant le cœur et les vaisseaux sanguins. Le noyau du tractus solitaire stimule également les noyaux du SNP (noyau ambigu et noyau moteur dorsal) dont l'activation contribue à la diminution du HR<sup>49 51</sup>. Les neurones du noyau du tractus solitaire projettent directement, entre autres vers l'amygdale, le thalamus et la PAG, des structures impliquées dans l'intégration des messages douloureux<sup>52</sup>. Certaines de ces structures (la PAG et l'hypothalamus par exemple) modulent en retour l'activité du NTS et du noyau du SNS<sup>49</sup>. De par son innervation, le noyau du tractus solitaire semble être un centre d'intégration important dans la modulation de la douleur mais aussi de l'activité cardiorespiratoire<sup>49 51 53</sup>. En effet, le changement de la balance sympathique/parasympathique peut moduler l'inflammation par la sécrétion d'acétylcholine par les efférences vagales. L'acétylcholine va inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages. Les efférences du SNS libèrent quant à elles de l'adrénaline et de la noradrénaline qui ont des propriétés pro- et anti-inflammatoires.

**Figure 8 :** Baroréflexe et arythmie sinusale respiratoire

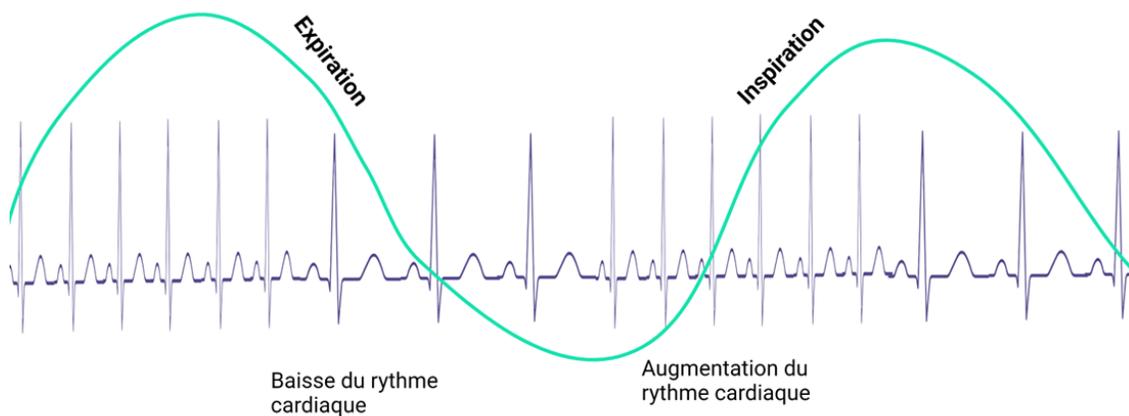
**A.** Mécanisme du baroréflexe, une augmentation de pression sanguine est détectée par les barorécepteurs localisés sur les parois des vaisseaux de la branche aortique. L'information sera véhiculée jusqu'au noyau du tractus solitaire (NTS), celle-ci continuera son ascension en direction de la PAG et de régions telles que l'amygdale, le thalamus et l'hypothalamus. Ces régions moduleront en retour l'activité du NTS. De ce dernier, partent des projections vers les noyaux du système nerveux sympathique (SNS) et parasympathique (SNP). Leurs projections (via un relai dans la moelle épinière) vont exercer des actions opposées sur le rythme

cardiaque (HR), soit l'augmenter, soit le diminuer). **B.** L'arythmie sinusale respiratoire (ASR). Lors de l'inspiration, on voit une accélération du HR et une diminution lors de l'expiration.

**A.**



**B.**



Le HR est estimé à partir du nombre de battement cardiaque en une minute. Lorsqu'il est monitoré via un ECG, il correspond à une suite de complexes P-QRST (Voir Figure 9). C'est le temps entre deux ondes R (intervalle R-R ; iRR) qui est mesuré pour obtenir le HR. A elle seule, cette valeur ne donne pas beaucoup d'information. C'est pour cela que certains autres paramètres sont évalués/calculés afin d'analyser plus finement cette variable. En effet, le temps entre deux battements n'est pas constant, c'est la variabilité du rythme cardiaque (HRV) et celle-ci peut être modulée par de nombreux stimuli physiologiques (e.g., respiration, changements métaboliques) ou environnementaux (e.g., douleur, stress). Cette chronotropie cardiaque est une caractéristique intrinsèque d'un fonctionnement cardiaque sain, et dépend de l'activité du nœud sinusal (l'onde P correspond à la contraction du nœud atrial et initie le battement cardiaque) qui est quant à elle régie par les efférences sympathiques et parasympathiques<sup>54</sup>. Les deux systèmes ont des actions opposées (le SNS augmente le rythme cardiaque et le SNP le diminue), cependant leur délai d'action est différent. L'allongement des iRR par le SNP est plus rapide que leur raccourcissement par le SNS. Cela est dû aux propriétés des neurotransmetteurs libérés par chacune des efférences de ces systèmes. En effet, l'acétylcholine du SNP est plus vite réabsorbée et métabolisée que l'adrénaline et la noradrénaline du SNS<sup>55</sup>. Ainsi, le SNP module finement l'iRR mais il est possible que le SNS ait un impact sur des durées plus longues.

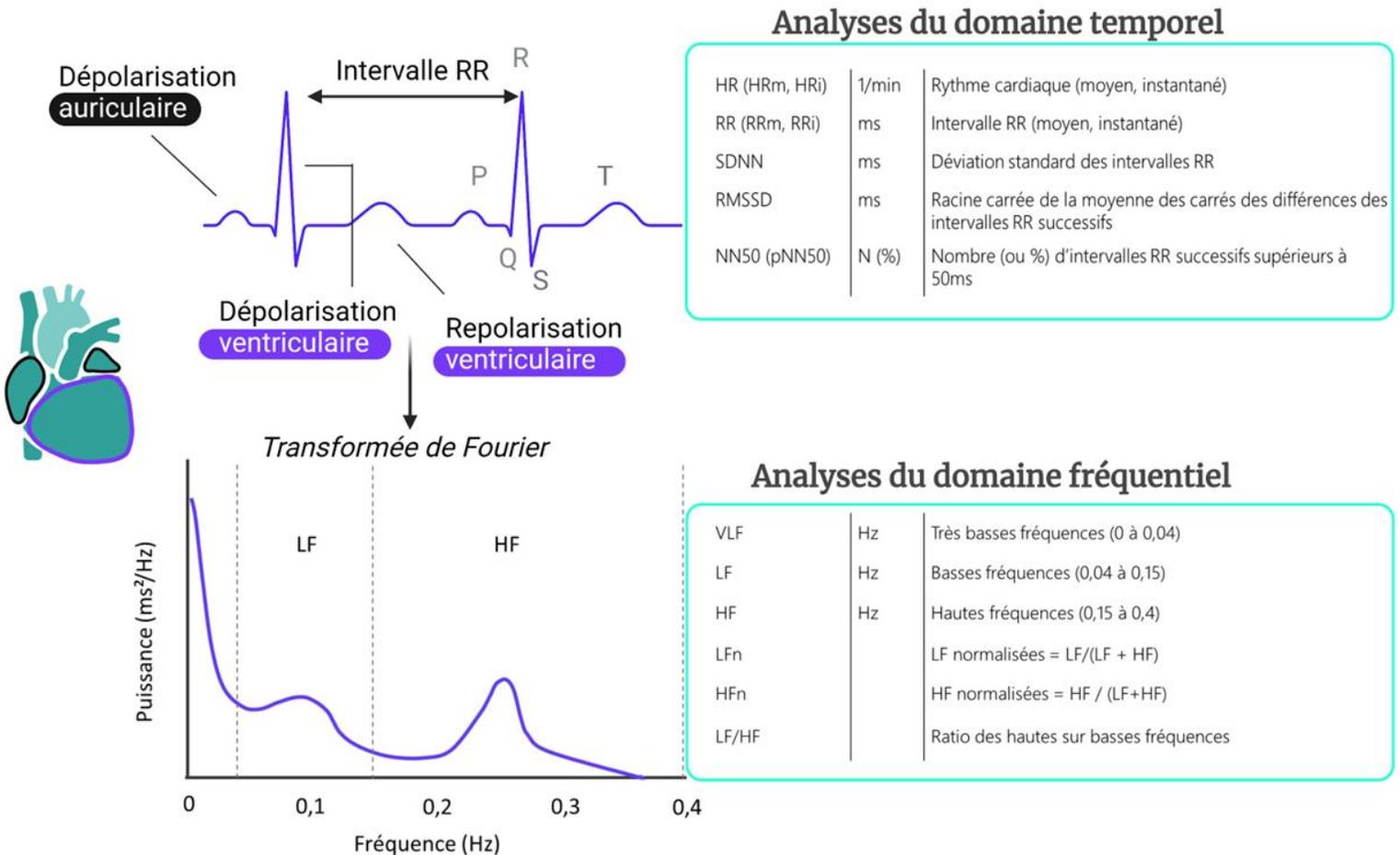
Grâce à ces différences de délai d'action, il est possible d'évaluer la part d'activité imputable au SNP de celle du SNS. Pour cela, il faut rentrer dans les analyses de HRV.

On distingue les analyses de HRV temporelles et fréquentielles. Les premières se basent sur l'analyse des iRR, et sont donc exprimées en millisecondes. Parmi les méthodes mathématiques utilisées, on retrouve des méthode statistique et géométrique. Les paramètres mesurés peuvent être la moyenne des iRR sur une période donnée, et la déviation standard des iRR (SDNN), ou plus subtiles comme la racine carrée de la somme des carrés moyennés des différences successives, la RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences - Voir Figure 9), ou encore, le pourcentage de différences entre des iRRs successifs supérieurs à 50ms sur une période donnée. Les analyses fréquentielles de la HRV se font via la décomposition du signal, le plus souvent par un transformée de Fourier, qui permet de mettre en évidence quatre pics dans le spectre ainsi obtenus. Chez un adulte sain, se distinguent les ultra basses fréquences (< 0,003Hz, évaluables sur des périodes d'au moins 5 minutes mais le plus souvent, plusieurs heures), les très basses fréquences (< 0,04 Hz), les basses fréquences (LF ; 0.04 – 0.15 Hz) et les hautes fréquences (HF ; 0,15 – 0,4Hz)<sup>56</sup>. Les LF et les

HF peuvent être analysées sur des périodes courtes (< 1 min) et si les premières semblent être provoquées par un mélange complexe d'activité des SNP et SNS (et probablement par d'autres processus), il est généralement admis que les HF reflètent le phénomène d'arythmie sinusale respiratoire (ASR) qui est sous contrôle du SNP<sup>54 56</sup>.

**Figure 9 :** Schéma de tracé ECG et analyse de la variabilité du rythme cardiaque.

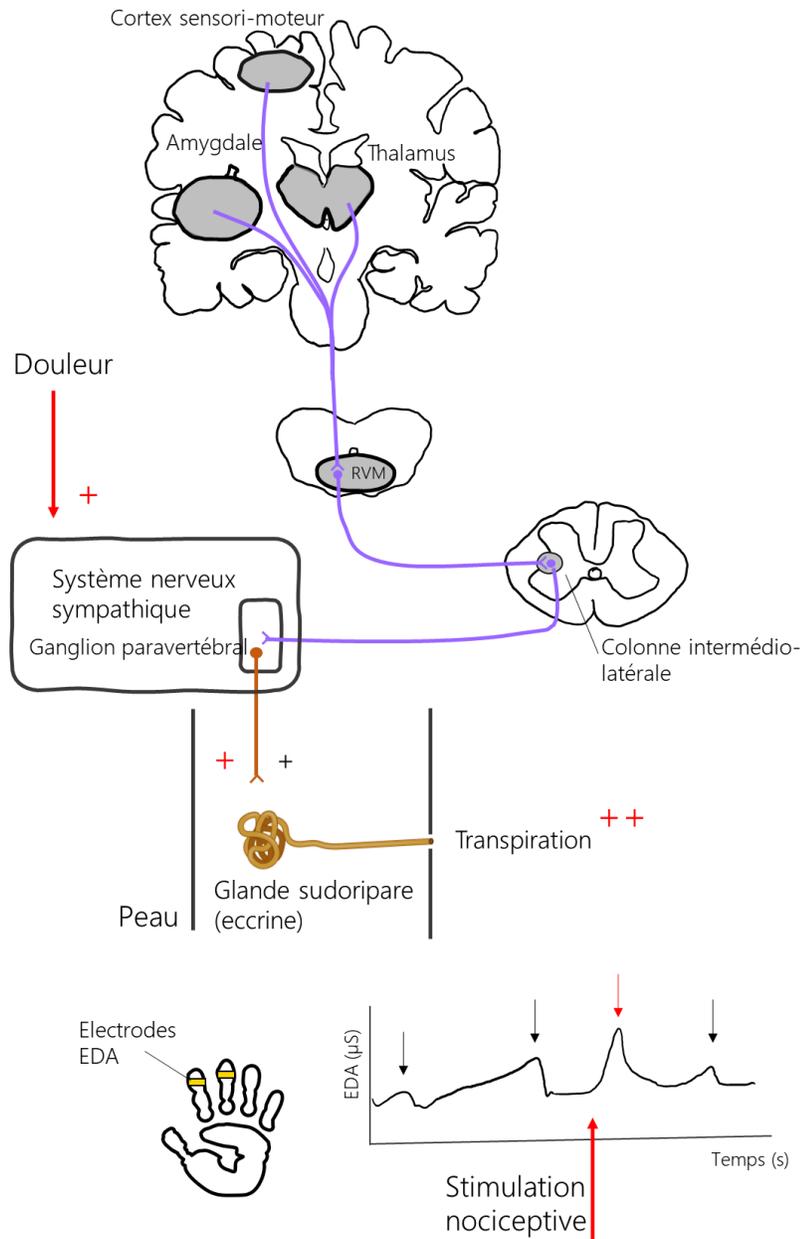
La dépolarisation ventriculaire induit l'onde R, qui est un élément central de l'analyse du rythme cardiaque (HR), c'est à partir de la durée entre deux battements que l'on peut calculer la variabilité du rythme cardiaque (HRV) dans le domaine temporel. Les analyses du domaine fréquentiel nécessitent de transformer le signal afin d'extraire les fréquences d'intérêt, pour nous, ce seront les basses et hautes fréquences. Il existe également des analyses non-linéaires du HR qui se basent sur l'entropie du signal, et les propriétés des fractales, celles-ci ne sont pas présentées ici.



Le HR est fortement lié à la respiration via les connections entre leurs centres de contrôles respectifs, le NTS et le noyau parabrachial mais aussi via le baroréflexe. C'est dans ces HF que l'on peut mesurer l'ASR car c'est dans cette bande de fréquence que l'on retrouve celles de la respiration, même s'il faut tenir compte d'une importante variabilité interindividuelle due à l'âge (fréquence respiratoire plus élevée chez les enfants) ou encore au mode de vie (fréquence respiratoire plus lente chez les athlètes)<sup>57 58 59</sup>. L'ASR correspond à la synchronisation des oscillations du HR et de la fréquence respiratoire (FR), le HR augmente lors de l'inspiration et diminue lors de la phase d'expiration (Figure 8). En effet, au cours de l'inspiration, la pression sanguine diminue et donc le rythme cardiaque augmente. Lors d'une expiration, la pression augmente, et donc le HR diminue<sup>60</sup>. Ainsi, plus chacune des phases est longue, plus il y aura de variabilité cardiaque<sup>61</sup>. La fréquence respiratoire et certains paramètres de HRV changent lors de stimulations nociceptives : la variabilité temporelle diminue (e.g., baisse de la RMSSD), les HF diminuent également, les LF peuvent augmenter et le ratio des LF/HF augmente donc logiquement. Cependant, ces changements ne sont pas spécifiques de la douleur, car on les retrouve en cas de stress par exemple, c'est pour cela que certains l'analysent sous de le prisme d'un gradient valence/vigilance<sup>62 63</sup>. En effet, la douleur peut être considérée comme une émotion à valence négative et qui augmente fortement la vigilance, motivant ainsi un désengagement comportemental de la stimulation nociceptive<sup>62</sup>. Si l'expiration favorise le pendant parasympathique du système nerveux autonome, aucune différence de perception de la douleur n'a été montrée entre les différentes phases de la respiration<sup>57</sup>. Il a en revanche, été observé que les seuils de douleur et de tolérance à la douleur augmentent lors d'exercices de respiration profonde<sup>64</sup>. Cependant, la littérature n'est pas unanime, dans une étude récente, Courtois et collaborateurs ont testé les effets de la respiration profonde sur des douleurs électriques, thermiques et mécaniques et n'ont pas observé de baisse de la perception douloureuse en dépit d'un puissant effet de cette technique respiratoire sur la HRV<sup>65</sup>. Au contraire, une autre expérience montre que les exercices respiratoires permettent de diminuer l'intensité maximale perçue lors de stimulations thermiques chaudes, mettant en évidence que la respiration profonde composée d'une courte inspiration et d'une longue expiration est plus efficace contre la douleur que si ces deux temps sont similaires<sup>66</sup>. Ainsi, il est pour l'heure impossible de dire si c'est la respiration profonde ou si d'autres facteurs (e.g., le contexte, les instructions, l'anticipation ou la motivation des participants) entrent en jeu dans ce potentiel effet analgésique de la respiration<sup>51</sup>.

**Figure 10 :** Sudation et conductance électrodermale

Activation du réflexe de sudation. Les cortex sensoriels et moteurs primaires, ainsi que l'amygdale et le thalamus projettent dans la RVM. De celle-ci partent les efférences en direction de la colonne intermédiolatérale puis dans le ganglion paravertébral, avant que les efférences cholinergiques activent les glandes sudoripares (eccrines ou apocrines) pour stimuler la transpiration. On peut mesurer les variations de résistance électrique via des électrodes placées sur l'index et le majeur (par exemple). On voit qu'il y a des pics spontanés (flèches noires) et des pics en réponses à des stimulations nociceptives (rouge).



La transpiration participe au processus homéostasique qu'est la thermorégulation. Ce sont les glandes sudoripares qui sécrètent la transpiration. Il y a deux types de glandes sudoripares, les glandes eccrines et les glandes apocrines. Les premières sont présentes dès la naissance et couvrent presque toute la surface du corps, elles atteignent leur densité maximale sur la paume des mains (248 – 644 glandes/cm<sup>2</sup>) et sur le front (200 – 300 glandes/cm<sup>2</sup>) alors que l'on estime leur densité au niveau des cuisses entre 57 et 125 glandes/cm<sup>2</sup><sup>67</sup>. Les glandes apocrines quant à elles, apparaissent à la puberté et se trouvent sous les aisselles, autour de l'anus et des mamelons. Les glandes diffèrent également dans la composition du fluide excrété, alors que les premières sont majoritairement composées d'eau et d'électrolytes, les secondes contiennent en plus des lipides, des protéines, et des molécules odorantes<sup>68</sup>. Schématiquement, la transpiration est régulée par le système nerveux autonome sous contrôle de régions corticales (Cortex sensori-moteurs et frontal) et sous-corticales (comme le CCA, l'amygdale, le thalamus et le striatum). Les projections descendantes contactent ensuite des noyaux du tronc cérébral (formation réticulée latérale et ventromédiale) avant de faire synapse dans la corne latérale de la moelle épinière puis d'innover les glandes sudoripares via la chaîne de ganglion paravertébrale<sup>68</sup> (Figure 10). Ainsi, lors de l'activation du SNS par un stress comme une douleur par exemple, il y aura stimulation de l'activité excrétoire des glandes sudoripares. Il est possible de mesurer cette activité par la mesure de la conductance électrique de la peau, plus celle-ci sera hydratée, plus l'activité électrique sera importante : c'est la conductance électrodermale. Lors d'une stimulation douloureuse, il y a une augmentation de transpiration (produite par les glandes eccrines), cela se traduit par une augmentation transitoire de conductance électrodermale. L'amplitude de ces pics est corrélée à l'intensité douloureuse<sup>69</sup>.

Nous avons abordé la façon dont un stimulus nociceptif est détecté et comment son intégration conduit à la perception douloureuse multidimensionnelle (i.e., aspects sensori-discriminatifs et affectivo-cognitifs) dudit stimulus. Cependant, la perception douloureuse est impactée par de nombreux facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux que nous allons maintenant voir.

## 2 – Facteurs psychosociaux impactant le ressenti de la douleur

La douleur étant une expérience multidimensionnelle, son ressenti est impacté par de nombreux facteurs environnementaux biologiques, psychologiques ou encore sociaux. Le sexe influe sur le ressenti de la douleur, les femmes sont généralement plus sensibles à la douleur<sup>70 71</sup>, le cycle

menstruel n'a, en revanche, pas beaucoup d'impact sur le ressenti des stimulations nociceptives à l'inverse de la prise de contraceptif oraux. Il a en effet été montré que les femmes prenant la pilule sont plus sensibles que celles qui ont des menstruations naturelles<sup>72</sup>. L'âge est un facteur important à prendre en compte dans la gestion de la douleur, il semblerait que la sensibilité à la douleur diminue avec l'âge, cependant la littérature n'est pas unanime<sup>73</sup>. Le vécu des individus (e.g., maltraitance infantile) semble augmenter le ressenti de la douleur et on retrouve beaucoup d'individus victimes de violence dans leur enfance dans les populations de douloureux chroniques<sup>74</sup>, cependant les études sont contradictoires<sup>75</sup>.

En clinique, il est important de prendre une multitude de facteurs qui vont influencer sur le ressenti de la douleur. La catastrophisation de la douleur augmente les sensations douloureuses<sup>76 77</sup>. De même une prise en charge de l'anxiété des patients avant un soin ou un geste chirurgical permet de diminuer les douleurs en post-opératoire et ainsi diminuer le recours aux analgésiques chez des adultes et des enfants<sup>78 79</sup>.

### 3 – Evaluation de la douleur aiguë en clinique

L'évaluation de la douleur diffère si celle-ci est aiguë ou chronique, en effet, les douleurs chroniques sont souvent multifactorielles (e.g., maladies, causes environnementales ou psychologiques), elles impactent souvent lourdement plusieurs aspects de la vie du patients et son évaluation est bien plus complexe que pour une douleur aiguë car elle consiste souvent en plusieurs examens et questionnaires et est adapté en fonction de la maladie. Nous ne traiterons pas ici de l'évaluation de ces douleurs mais nous allons nous concentrer sur les douleurs aiguës que nous regrouperont sous le terme générique de « douleurs ».

Il est nécessaire d'avoir des outils valides et fiables pour évaluer la douleur afin de déterminer précisément son type et ainsi adapter sa prise en charge, qu'elle soit pharmacologique, non-pharmacologique ou une combinaison des deux.

Le gold standard de l'évaluation de la douleur en clinique et en recherche est l'évaluation subjective au moyen d'échelles<sup>80</sup>. Les plus utilisées en clinique sont les échelles visuelles analogiques (EVA), les échelle numériques (EN), les échelles verbales simplifiées (EVS) et l'échelles des visages<sup>81</sup>. Ce sont des échelles d'autoévaluation, c'est le patient qui va indiquer le niveau de douleur qu'il ressent.

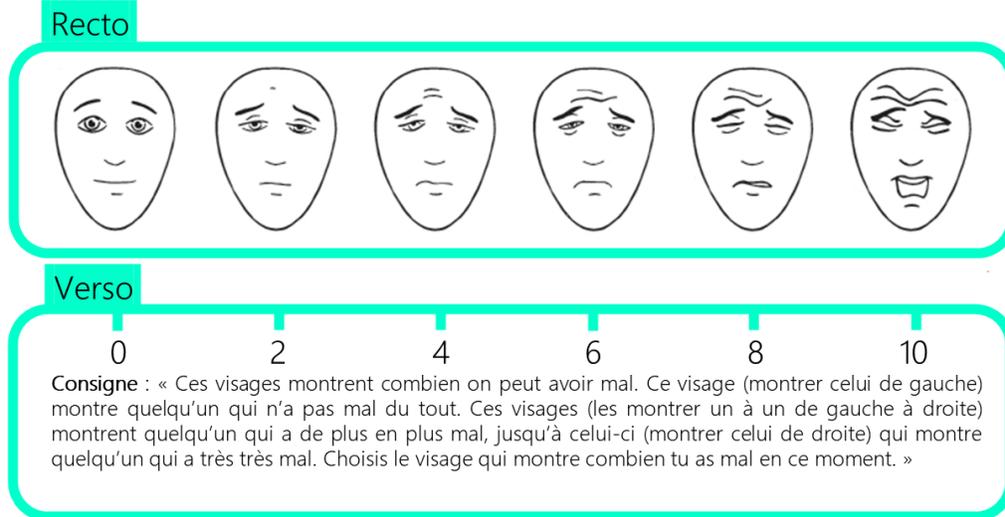
Toutes ces échelles ont de bonnes mesures de fiabilité et de validité, et cela s'est montré vrai pour différentes populations et cultures<sup>82</sup> cependant, ces échelles diffèrent sur le mode d'administration ou le public concerné (voir Figure 11). Il existe des hétéroévaluations de la douleur (i.e., c'est le soignant, ou un proche du patient qui va évaluer la douleur). Ces outils sont utilisés chez le patient non-communicant, inconscient ou sédaté, ou ayant des troubles cognitifs ne permettant pas son auto-évaluation. Ces outils combinent une observation comportementale et/ou une évaluation des paramètres physiologiques (e.g., tachycardie)<sup>83</sup>. Les échelles *Critical-Care Pain Observation Tool* (Observation de la douleur des adultes en soins aigus) et *Behavioral Pain Scale* (Echelle comportementale de la douleur) sont utilisées en réanimation chez le patient sédaté et potentiellement ventilé. Elles évaluent l'expression du visage, le tonus musculaire, l'adaptation au respirateur (ou les vocalisations le cas échéant) et sont considérées comme étant les échelles les plus fiables<sup>84 83</sup>. En pédiatrie, les recommandations<sup>85 80</sup> concernant l'hétéroévaluation sont d'utiliser la *Face, Leg, Activity, Cry, Consolability Scale*<sup>86</sup> ou la *Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale*<sup>87</sup>. Chez le patient conscient et communicant, seront utilisés des échelles d'autoévaluation.

En pédiatrie, le gold standard est l'échelle des visages. Dans sa version révisée<sup>88</sup>, elle comporte 6 visages exprimant différents niveaux de douleur (Figure 11). Le patient montre quel visage correspond le plus à son niveau de douleur au recto. Au verso, le soignant a la correspondance numérique (score de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale)). La consigne (traduite) donnée par le clinicien est la suivante « Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (*montrer celui de gauche*) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (*les montrer un à un de gauche à droite*) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (*montrer le visage de droite*), qui montre quelqu'un qui a très mal. Choisis le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. ».

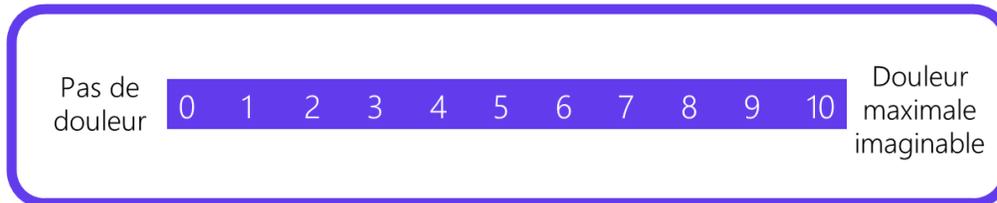
Figure 11 : Echelles d'évaluation de la douleur aiguë

A. Echelles des visages, utilisée chez les enfants B. L'échelle numérique et C. L'échelle visuelle analogique

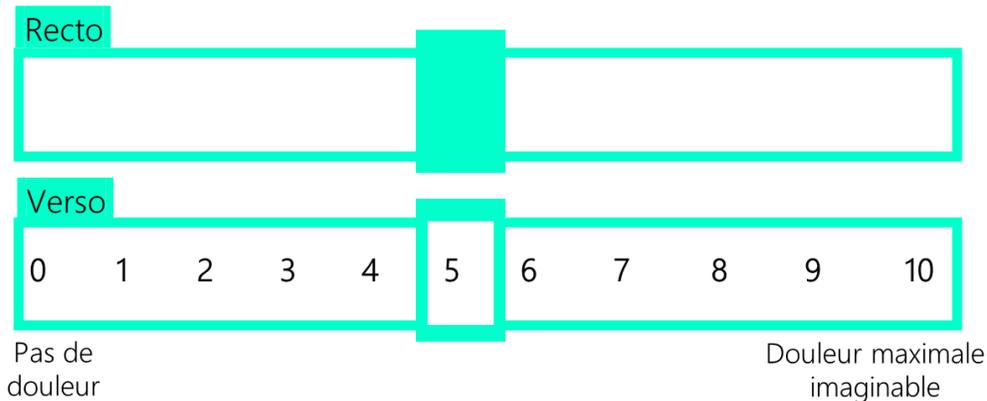
A. Echelle des visages



B. Echelle numérique (EN)



C. Echelle visuelle analogique (EVA)



L'échelle verbale simplifiée convient plus aux patients adultes qui souffrent de troubles cognitifs les empêchant d'avoir le niveau de pensée abstraite que nécessite l'EVA ou l'EN (cette capacité est en effet importante pour corrélérer le niveau de douleur avec un chiffre ou avec un point d'une ligne)<sup>89</sup>.

Cette échelle comporte 4 paliers, avec (1) « Je n'ai pas mal du tout », (2) « La douleur est tolérable », (3) « J'ai très mal », (4) « La douleur est insupportable ». Les patients doivent choisir l'affirmation qui correspond le mieux à ce qu'ils ressentent. C'est une évaluation rapide qui a l'inconvénient de ne pas proposer beaucoup de choix, réduisant de ce fait sa sensibilité<sup>90</sup>.

L'échelle numérique va de 0 à 10 (ou bien de 0 à 100), elle est destinée aux adultes conscients. Le soignant présente l'échelle sur une feuille et donne la consigne suivante « Entourez ci-dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur. La note 0 correspond à « pas de douleur ». La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable »<sup>82</sup>.

Enfin, l'EVA, est également utilisée pour évaluer la douleur des adultes, elle se compose de deux faces, au recto, on trouve une droite reliant à chacune des extrémités les affirmations « pas de douleur » à gauche et « douleur maximale imaginable » à droite. Le patient doit placer une règle ou tracer un trait à l'endroit qui correspond le mieux selon lui à la douleur qu'il ressent. Au verso, le soignant voit la correspondance numérique de la douleur, le score va de 0 « pas de douleur » à 10 « douleur maximale imaginable » (Figure 11.C). Cette échelle existe sous forme verticale et horizontale, sans que de réelles différences existent entre les deux<sup>91</sup>. Cette échelle est plus sensible que les échelles verbales et que celle des visages, et autant que l'échelle numérique<sup>92</sup>. Lorsque la douleur est évaluée plusieurs fois, l'EVA a l'avantage de limiter fortement la mémorisation du score précédent.

Il est estimé qu'un changement de 30% du score de douleur est cliniquement pertinent (cela correspond à un changement de 2 points sur une échelle allant de 0 à 10)<sup>93</sup>. Cependant, cette notion de « pertinence clinique » est floue car sa définition change en fonction de la personne qui l'évalue. Par exemple, si un chercheur considèrera un effet pertinent d'un point de vue statistique (pour tous les patients), le clinicien quant à lui évaluera la pertinence du changement par rapport au patient concerné<sup>94</sup>. C'est donc une notion à prendre en compte tout en la remettant dans son contexte.

Ce bref résumé des principales échelles utilisées pour évaluer la douleur en recherche ou en clinique met en évidence que seule l'intensité de la douleur est considérée pour sa prise en charge, or la douleur est multi-dimensionnelle et ces échelles ne prennent pas en compte tous ses aspects<sup>80</sup>. Certains outils se développent pour mieux apprécier les différentes modalités de la douleur, comme le *Clinically Aligned Pain Assessment*<sup>95</sup> qui peut s'apparenter à un guide conversationnel de l'évaluation de la douleur. Cela permet de renseigner, outre l'intensité douloureuse, sa localisation,

comment elle affecte le sommeil et l'humeur du patient par exemple. Cet outil, plus précis, permettrait d'améliorer la classification des états douloureux, selon, l'étude de Donaldson et collaborateurs, une bonne classification serait atteinte dans 40% des cas avec une EN alors que le *Clinically Aligned Pain Assessment* y parviendrait dans 80% des cas<sup>95</sup>. Cependant, il n'y a pas encore, à ma connaissance tout du moins, d'outils d'évaluation multidimensionnelle de la douleur aiguë qui soient reconnus et validés.

En France, on utilise aussi principalement les échelles citées plus haut. Cependant, cette évaluation peut prendre la forme d'un questionnaire visant à évaluer la temporalité (« depuis combien de temps ça fait mal »), l'intensité de la douleur (échelles), sa localisation et le type de douleur (« comment ça fait mal »).

De nouveaux outils émergent pour estimer la douleur des patients au cours d'une opération chirurgicale ou d'un geste médical et ainsi aider les soignants à adapter les doses d'antalgiques. Si les praticiens peuvent se baser sur les variations du rythme cardiaque ou bien de pression artérielle, il a été montré que ces indices sont peu sensibles aux stimulations nociceptives (environ 0,75 pour les deux)<sup>96</sup>. De ce fait, des outils comme l'Analgesia Nociception Index (ANI ; <sup>97,98</sup>), un index évaluant la part du système parasympathique dans la balance sympatho-vagale et proposé par MetroDoloris. Ils utilisent les HF extraites du rythme cardiaque afin de mesurer l'ampleur de l'ASR<sup>99</sup>. Un score compris entre 0 et 100 est renvoyé au praticien, plus le score est haut, plus le tonus parasympathique le sera aussi. Logier et collaborateurs ont montré chez des femmes accouchant, le score d'ANI est négativement corrélé avec le score de douleur (EVA) que celles-ci donnaient aux investigateurs (Pearson  $r = -0,36 \pm 0,099$ )<sup>99</sup>, la même corrélation (Pearson  $r = -0,33$ ) a été retrouvée entre le score d'ANI en fin d'opération et les scores de douleurs (EN) en salle de réveil <sup>100</sup>. En utilisant cet indicateur, certains ont mis en évidence une baisse de la dose de fentanyl administré en post-opératoire de 64% <sup>98</sup>. Cet outil est plus sensible que l'estimation de la douleur via le rythme cardiaque et la pression artérielle (0,98) <sup>96</sup>. On pourrait également citer le Nociception Level Index (Medasense Biometrics Ltd) qui combine la mesure des HF du rythme cardiaque, mais aussi la forme (amplitude) du signal de photoplethysmographie (PPG ; une estimation du rythme cardiaque par la mesure de l'absorption de différentes longueurs d'ondes par la peau) ainsi que l'amplitude des augmentations transitoires d'EDA, le score affiché est une valeur comprise entre 0 (pas de douleur) et 100 (douleur extrême). Il a été montré que cet indice permettait de discerner des gestes

douloureux (e.g., retrait d'une sonde endotrachéale) de geste non douloureux (e.g., mesure de la pression avec un brassard)<sup>84</sup>.

Ainsi, le choix du type d'évaluation de la douleur dépend de nombreux facteurs comme l'âge du patient (nourrisson/enfant/adulte), son état cognitif (e.g., conscient/sédaté), le temps dont dispose la personne en charge de l'évaluation (les évaluations multidimensionnelles prennent souvent plus de temps et sont peu adaptées en cas de réévaluations régulières<sup>80</sup>). Le but de l'évaluation de la douleur est bien évidemment de pouvoir proposer au patient une prise en charge optimale et adaptée de cette douleur.

#### 4 – Prises en charge des douleurs

Nous allons maintenant aborder les différents outils, pharmacologiques et non-pharmacologiques dont disposent les soignants pour soulager les douleurs de leurs patients. Ainsi, après une brève présentation des principaux traitements antalgiques, nous détaillerons plus en profondeur les interventions non-médicamenteuses (INM) validées pour cette indication.

##### *4.1 – Les traitements pharmacologiques*

La douleur aiguë peut être soulagée de plusieurs façons, citons tout d'abord les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) parmi lesquels on trouve l'ibuprofène, le diclofénac, ou encore l'aspirine à haute-dose par exemple. Ils peuvent être administrés oralement (gélules, cachets, suspension), sous forme de suppositoires, ou encore être injectés ou appliqués localement sur peau saine (i.e., sans lésion)<sup>101 102</sup>. Ils peuvent avoir des effets secondaires, digestifs principalement (maux d'estomac, ulcères, diarrhées). Les AINS peuvent aussi provoquer des maux de tête, des nausées. Dans de très rares cas, ils peuvent être à l'origine d'arrêts cardiaques, ou d'ischémies<sup>101</sup>. Les AINS sont proposés en première intention pour le traitement des douleurs inflammatoires aiguës comme dans le cas de douleurs post-opératoires, de l'arthrite aiguë ou de douleurs traumatiques<sup>103</sup>. Le paracétamol est une molécule largement utilisée pour soulager les douleurs aiguës. Sa toxicité semble inférieure à celle des AINS et son usage est recommandé pour les douleurs faibles à modérées<sup>104</sup>.

Les opioïdes sont aussi très largement prescrits dans le cas de douleurs aiguës sévères telles que les douleurs post-opératoires. Leur utilisation remonte à plusieurs siècles, voire millénaires pour la morphine, un opiacé issu du pavot, comme on l'a vu au début de l'introduction. Cet alcaloïde naturel, agoniste des récepteurs mu (cible thérapeutique principale de l'effet analgésique de cette

molécule) possède de nombreux dérivés synthétiques ou semi-synthétiques caractérisés par une plus grande affinité pour le récepteur mu. Ces molécules (fentanyl, buprénorphine et méthadone par exemple) sont très utilisées en clinique. Une étude de 2017 par Ladha et collaborateurs portait sur les différences de prescription d'opioïdes en post-opératoire, entre les Etats-Unis, le Canada et la Suède. Alors que dans les deux premiers pays cités, on prescrit ces analgésiques dans 80% du temps, peu importe le niveau de douleur exprimé par le patient, en Suède, ce chiffre diminue grandement<sup>105</sup>. Or en Amérique du Nord, et principalement aux Etats-Unis, l'addiction aux opioïdes fait des ravages. Le Centre de contrôle et de prévention des maladies estime que 75,673 personnes sont décédées en 2021 des suites d'une overdose d'opioïdes sur prescription à cause de ces « médicaments ». En effet, les opioïdes ont de très nombreux effets secondaires pouvant être très lourds. Les patients peuvent avoir des troubles digestifs, des vertiges, maux de tête, mais ils peuvent aussi développer une tolérance à l'effet analgésique de ces molécules, il peut aussi se produire un mécanisme d'hyperalgésie liée au opioïdes, de l'addiction, et parfois, une détresse respiratoire ou des troubles cardiaques pouvant être fatal<sup>106</sup>.

Les indications des traitements antalgiques dépendent des pays considérés, des disparités peuvent également se retrouver au niveau de l'établissement<sup>105</sup>.

#### *4.2 – Les interventions non-médicamenteuses pour la prise en charge des douleurs*

Voici quelques exemples d'INM utilisées en clinique dans le cadre de la prise en charge des douleurs.

##### *Distraction*

La distraction est moyen simple et bien connu pour réduire la perception douloureuse<sup>107 108</sup>. Les méthodes de distraction utilisées peuvent être internes au patient (e.g., imagerie mentale), ou externes (e.g., auditives : musique ; visuelles : livre ; audiovisuelles : film)<sup>109</sup>. Le niveau d'engagement du patient varie en fonction de la méthode employée et le patient peut ainsi être passif (écoute de musique, visionnage d'un film) ou actif (jeux par exemple). La méthode choisie peut faire appel à l'intervention d'un tiers (e.g., soignant, ou famille dans le cas des enfants)<sup>110</sup>. Il semblerait que la distraction soit plus efficace chez les enfants que chez les adultes<sup>110 111</sup> sur l'intensité perçue d'une douleur liée à un geste médical<sup>112</sup>, ou sur la détresse du patient en lien avec la procédure mais pas sur l'intensité de la douleur<sup>113</sup>. D'autres articles ne retrouvent pas cet impact de l'âge sur l'efficacité de la distraction pour les douleurs<sup>114</sup>. Selon Legrain et al., 2009<sup>115</sup>, les mécanismes de la distraction

seraient les suivants : La perception de la douleur nécessite la mobilisation (involontaire) d'attention (i.e., processus ascendants), ceux-ci seraient modulés par l'effort (volontaire) de prioriser les capacités attentionnelles vers des stimuli spécifiques et pertinents (processus descendants). Ces processus descendants seraient soumis par l'investissement nécessaire des ressources attentionnelles du stimulus et par sa saillance (i.e., la propriété d'un stimulus à être particulièrement remarquable ou important). Ainsi, l'efficacité de la technique de distraction utilisée sera affectée par sa capacité à mobiliser l'attention du patient, mais aussi par la saillance relative du stimulus douloureux, c'est-à-dire par le type de douleur, l'intensité de la stimulation, mais aussi par l'importance que va prêter le patient au stimulus (e.g., catastrophisation ou peur de la douleur). Des études d'IRMf montrent que la distraction module l'activité de régions cérébrales impliquées dans les aspects sensoriels, émotionnels et motivationnels de la douleur, se traduisant par une baisse de l'activité de S1 et S2, du thalamus, de l'insula et du CCA, et une augmentation d'activité dans la PAG par exemple<sup>109 116-118</sup>.

### *Musicothérapie*

La musique est beaucoup utilisée comme thérapie adjonctive de gestion de la douleur et de l'anxiété dans un contexte médical<sup>119-122</sup>. On peut utiliser de la musique existante ou bien des musiques élaborées spécialement pour cette indication (i.e., musicothérapie)<sup>123</sup>. Les mécanismes d'analgésie par la musique ne sont pas encore tous compris<sup>124</sup>, mais il semblerait que la musique ait un impact au niveau cognitif (e.g., distractibilité du stimulus musical et donc détournement attentionnel vers la musique au détriment du stimulus nociceptif<sup>121</sup>), au niveau affectivo-émotionnel (e.g., la valence émotionnelle de la musique : la façon dont elle affecte l'humeur). Quant au niveau neurobiologique, l'écoute de musique appréciée par une personne induira l'activation du système de la récompense, et donc une augmentation de la libération de dopamine<sup>125</sup>. De plus l'écoute musicale recruterait des régions impliquées dans la modulation descendante de la douleur, telles que la PAG et la formation réticulée ventro-médiale par exemple<sup>126</sup> et ses effets semblent également impliquer le système opioïdérique endogène, l'administration de naloxone réduisant le plaisir ressenti lors de l'écoute musicale<sup>127</sup> et les réactions physiologiques liées à l'augmentation de vigilance (e.g., contraction des pupilles<sup>128</sup>) induits par l'écoute musicale. Si le type de musique (e.g., classique, électronique, rock) ne semblent pas avoir d'impact sur l'effet antalgique et anxiolytique de la musique<sup>122</sup>, le fait d'aimer et surtout de connaître une musique joue sur l'efficacité

de la technique à réduire la perception douloureuse<sup>129 130</sup>. La familiarité d'une musique semble en effet augmenter l'engagement émotionnel d'une personne par rapport à une musique inconnue. Il a été montré en IRMf qu'écouter une musique familière induit une augmentation de l'activité du système limbique et du système de la récompense par rapport à une musique inconnue<sup>131</sup>. Outre la familiarité, on peut se demander si la structure et les caractéristiques acoustiques d'une musique, influent sur son potentiel antalgique. Knox et collaborateurs<sup>132</sup> ont cherché à voir si les musiques choisies par les sujets de leur cohorte, partageaient certaines propriétés. Ils ont relevé que les morceaux sélectionnés étaient le plus souvent joyeux, et que l'âge influait sur le choix. En effet, les personnes âgées préféraient des morceaux de plus faible intensité, qui contenaient moins de hautes fréquences et avec une rythmicité plus simple que les participants plus jeunes. En France, Stéphane Guétin<sup>133</sup> et son équipe ont bâti des musiques à la structure particulière, supposées avoir un plus grand potentiel analgésique, la séquence rythmique de la musique est dite en U. Les résultats de leurs travaux semblent indiquer qu'un rythme plus rapide au début et à la fin de la session qu'au milieu, permettrait de faire baisser l'anxiété du patient (évaluée via des échelles).

### *Relaxation*

Il existe de nombreuses techniques de relaxation utilisées pour réduire les douleurs et l'anxiété. Nous avons déjà abordé les effets bénéfiques des exercices respiratoires, et, de par ces effets anxiolytiques, la musique est également relaxante (*cf.* paragraphe précédent). Les techniques de relaxation dites corps-esprit, peuvent être simple à appliquer en clinique et efficace pour diminuer la perception douloureuse<sup>134 135</sup> comme la méditation ou et des techniques similaires (comme la méthode de Benson qui repose sur des étapes de myorelaxation et d'exercices respiratoires<sup>136</sup>). Ceux-ci ont montré une baisse significative d'environ 7 points (*Hospital Anxiety Depression Scale* - sur 21) de l'anxiété préopératoire après une séance de relaxation de Benson par rapport aux scores du groupe contrôle.

Aux côtés de ces quelques exemples, on retrouve entre autres, l'hypnose et la réalité virtuelle qui seront décrit plus loin.

## **II – La réalité virtuelle**

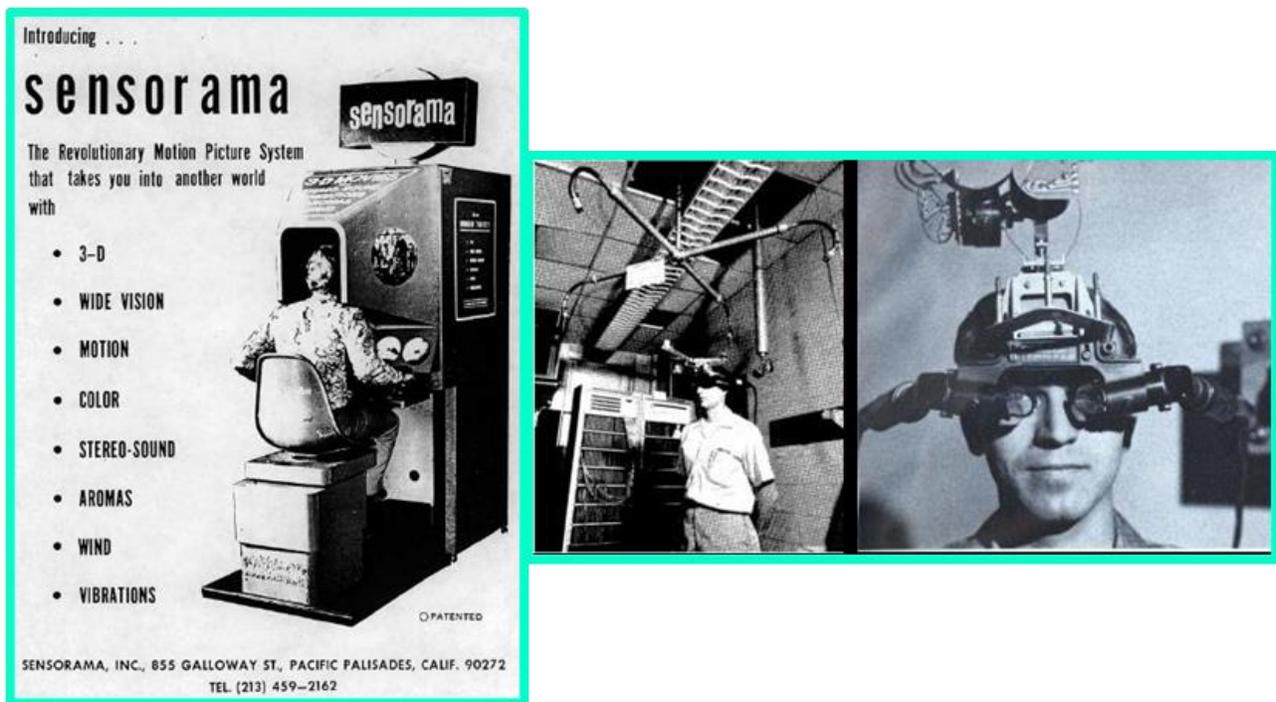
La réalité étendue comprend la réalité virtuelle ou VR (i.e. l'immersion d'une personne, au moyen d'un casque ou de lunettes (HMD = head mounted display), dans un univers tri-dimensionnel (3D)

généralisé par ordinateur, où celle-ci peut interagir à divers degrés avec les éléments composant l'univers et dans lequel les stimulations peuvent être multisensorielles - auditives, visuelles, haptiques et proprioceptives le plus couramment mais aussi gustatives ou olfactives), la réalité augmentée (i.e. l'intégration en temps réel d'éléments 3D dans la réalité), et la réalité mixte (i.e. contrairement à la réalité augmentée, la visualisation des éléments 3D se fait au moyen d'un HMD). Nous parlerons plus principalement de la VR dans la suite de ce manuscrit.

## 1 – De son invention à nos jours

Le tout premier prototype de « réalité virtuelle » fut construit par le cinéaste Morton Heiling en 1960. Le Sensorama était une machine aux proportions incroyables permettant de faire vivre à son utilisateur une course de moto en vidéo 3D dans les rues de Brooklyn et pendant laquelle le « pilote » recevait du vent et des odeurs de ville au visage (Figure 12).

Figure 12 : Sensorama de Heiling (à gauche) et l'épée de Damoclès de Sutherland (à droite).



Cependant, la VR naît vraiment avec le concept qu'Ivan Sutherland <sup>137</sup> propose en 1965 : la possibilité d'interagir avec des éléments virtuels générés par ordinateur, de sentir les mêmes sensations et forces que dans le monde physique réel car l'ordinateur pourrait les simuler. Et ainsi ressentir la pression exercée par un objet dans la paume de sa main, le voir ou l'entendre ou encore ressentir l'odeur ou le goût qu'il pourrait avoir. C'est ainsi que trois ans plus tard, en 1968, naquit

« l'épée de Damoclès », un prototype de HMD que Sutherland et son équipe ont construit<sup>138</sup> (Figure 12). Si cet appareil est plus proche de ce que l'on appelle aujourd'hui réalité augmentée, la théorie derrière sa conception pose les bases de la VR contemporaine. Cependant, les dispositifs de VR utilisés en clinique avant l'apparition des casques grands publics sont très onéreux.

Certains constructeurs se sont lancés, comme Sony en 2002 avec un casque VR pour sa console phare : la PlayStation2 mais malgré l'innovation proposée, cet HMD n'a pas réussi à rencontrer son public et tomba rapidement dans l'oubli, en cause, son prix et la qualité graphique qui induisait bien souvent des nausées (i.e., cybercinétose).

Avec l'annonce de l'Oculus Rift par Palmer Luckey, la VR devient une solution concrète, en effet, l'inventeur de l'Oculus Rift proposait des kits pour les développeurs afin que la communauté s'empare également de cette technologie. En effet, la réussite commerciale de ces dispositifs dépend des solutions logicielles et des applications qui sont proposées avec. Lorsque Facebook a racheté le projet en 2014 pour 2 milliards de dollars, le deuxième prototype avait déjà vu le jour. En 2016, l'Oculus Rift est commercialisé. Au début, le contenu disponible pour le casque peine à faire son apparition et son adoption est freinée par le prix du casque, auquel s'ajoute celui de l'ordinateur nécessaire à le faire fonctionner. Il ne peut marcher qu'en filaire et la configuration minimale de l'ordinateur associé fait que seules les machines très haut de gamme peuvent assurer son fonctionnement. Ainsi, seule une fraction de la population peut se targuer d'en posséder un. Depuis plusieurs années les HMD autonomes (qui ne requièrent pas d'ordinateur) existent et se multiplient.

Des multinationales telles que Meta, Google, Sony et Microsoft mais aussi de plus petites compagnies comme Pico ou Valve se lancent dans le développement de cette technologie.

En plus des HMD, se développent des capteurs annexes qui permettent d'avoir un retour haptique en fonction de ce qui est joué dans le casque, des stations permettant de se mouvoir librement dans l'univers sans se déplacer dans son environnement réel, et bien d'autres dispositifs dont les prix prohibitifs limitent considérablement leur utilisation par le grand public.

La VR se déploie progressivement dans divers milieux, outre l'univers du jeu, elle apparaît dans des domaines comme l'immobilier, grâce à quoi, des potentiels acheteurs peuvent faire une première visite du bien qui les intéresse sans avoir à se déplacer. L'espace est cartographié en 3D, le plus

souvent ce sont une multitude de photos qui sont rassemblées afin de créer une fidèle représentation 3D de l'espace où les proportions sont conservées.

En ce qui concerne la mode, la réalité étendue permet de faire d'essayer des habits ou des lunettes par exemple sans avoir à se rendre en magasin, facilitant de ce fait les achats sur Internet. De plus, comme le montre une étude de Lau et Ki (2021)<sup>139</sup>, agrémenter les applications de VR avec des procédés plus ludiques (interactions, mini jeux) augmente l'intérêt des utilisateurs pour ladite application.

Ces outils peuvent également être utilisés comme nouveaux moyens de communication. L'application VR Chat, permet à des utilisateurs du monde entier de se retrouver simultanément dans un monde ouvert. Par le biais de son avatar, l'utilisateur peut interagir avec d'autres personnes, divers détournements de l'application permet également de jouer à de célèbres jeux comme « Among US », qui a connus un succès fulgurant lors des divers confinements. La plateforme VR Chat rassemble quelques 20 000 joueurs par jours, elle n'a pas à rougir des chiffres de jeux multi-joueurs traditionnels (pas en VR).

En sciences, la VR permet de tester les facultés de navigation spatiale humaines, difficiles à étudier en laboratoire tout en gardant des conditions écologiques (i.e., proche de la réalité). En 2005, une étude paraît sur la navigation spatiale (virtuelle) chez l'homme. Une application de piscine de Morris a été développée afin d'étudier les effets de l'âge, du sexe et des hormones sur la navigation spatiale <sup>140 141</sup>. Je vous renvoie à la revue de Bohil, Alicea et Biocca (2011)<sup>142</sup> pour plus d'exemples, chez l'homme et chez l'animal pour lesquels la VR permet de créer de nouveaux paradigmes. L'existence d'outils de VR pouvant être utilisés dans une salle d'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permet de faire faire des tâches à des sujets tout en monitorant son activité cérébrale. Par exemple, une étude menée sur des patients atteints de la maladie d'Huntington a mis en évidence une activité compensatoire de l'hippocampe lors de tâches normalement gérées par le noyau caudé. Cela n'aurait probablement pas pu être mis en évidence sans VR car leurs capacités (observables) de navigation spatiale semblent normales au premier abord <sup>143 144</sup>. Nous développerons ci-après les applications de la VR dans le secteur médical.

Si la VR semble être un outil plus qu'intéressant à utiliser dans de nombreux domaines, de nombreuses préoccupations d'ordre éthiques et légales émergent. Par exemple, le développement de la VR à des fins purement consuméristes à un moment où se pose plus que jamais la question

de notre empreinte écologique ne va pas dans le bon sens, c'est par exemple un outil très prisé dans le domaine du neuromarketing<sup>145 146</sup>.

L'application sociale VR Chat connaît de nombreux déboires en matière de harcèlement, et les développeurs peinent à améliorer leur système afin de limiter au mieux les dérives, sans même imaginer pouvoir les éradiquer.

En sciences, le problème se trouve être la généralisation des résultats. Chaque équipe usant de ses propres applications, qui diffèrent de par leur qualité graphique, et parti pris en matière de couleurs, formes, audio et aussi de choix scénaristiques. Les casques utilisés diffèrent aussi très largement, la technologie évolue à une vitesse considérable, et ce n'est que les prémises. Les innovations de demain peuvent rendre les résultats d'aujourd'hui caducs ou simplement incomparables. Le nombre d'études scientifiques sur la VR augmente à un rythme effréné, mais cela en l'absence de protocoles définis et reproductibles<sup>147</sup>. De plus en plus d'applications open source et donc utilisables par tous émergent mais représentent encore qu'une part infime des logiciels VR testés.

A travers ces quelques exemples, on peut voir que la réalité virtuelle, bien qu'étant encore qu'à ses balbutiements, s'imisce peu à peu dans le quotidien du plus grand nombre. Pourtant ses applications sont multiples et de nouvelles voient le jour régulièrement, il y a fort à parier que la VR a encore de beaux jours devant elle.

## 2 – Utilisation de la réalité virtuelle en clinique

### *2.1 – L'éducation des soignants*

Une des applications les plus étudiées de la VR dans le milieu médical est sans conteste son application dans le domaine de l'éducation des soignants. En effet, la VR permet de répéter à volonté des gestes techniques qui peuvent être extrêmement compliqués tout ça dans un environnement immersif et réaliste. Il est également possible de préparer les étudiants à des complications rares en temps réel. Si des outils de réalité étendue pour la formation théorique et surtout pratique des étudiants et internes en médecine, mais aussi des professionnels de santé dans leur globalité, se développent depuis plusieurs années déjà, leur nombre a fortement augmenté suite à la crise sanitaire liée au COVID-19. Par exemple, pendant la pandémie, la compagnie VIRTl a formé 14 000 professionnels de santé à des techniques de réanimation et à améliorer leur capacité de travail en équipe. Cela n'aurait pas été possible sans cette technologie.

Plus généralement, on retrouve ces outils dans de très nombreuses spécialités telles que la chirurgie, la médecine d'urgence, la gynécologie etc. L'intérêt de ces techniques est l'augmentation de l'adhésion et de l'engouement des étudiants pour l'apprentissage d'un geste ou de savoirs théoriques. Il s'avère que la formation des (futurs) professionnels de santé par les outils de VR est au moins aussi efficace que l'apprentissage classique<sup>148</sup>. Selon une étude, s'entraîner à un geste en VR augmente la confiance en soi des étudiants, cela est surtout vrai chez les étudiants ayant le moins d'expérience<sup>148</sup>. Une revue de la littérature couvrant la période 2000-2020, indique que la majorité des études considérées trouvent un bénéfice de la VR pour l'apprentissage de techniques ou savoirs qui ne peuvent s'acquérir que par la lecture et les représentation 2D, comme l'anatomie<sup>149</sup> ou la simulation d'interactions réalistes avec des patients<sup>150</sup>.

La VR permet un retour en temps réel pour les étudiants mais aussi pour les enseignants. De plus, plusieurs personnes peuvent se retrouver dans la même simulation sans contrainte de distance afin de stimuler les capacités de coopération interprofessionnelles<sup>151</sup>. Pour certains gestes (comme l'endoscopie), la VR est pressentie pour devenir le standard pour démarrer l'apprentissage<sup>152</sup>. Des innovations sont encore à venir dans ce domaine encore en développement car des sociétés comme Fundamental Surgery VR commencent à inclure dans leurs solutions des gants permettant un retour haptique. C'est-à-dire que l'apprenant aura en temps réel un retour sensoriel afin d'adapter la finesse de ses gestes.

## *2.2 – L'éducation des patients*

Si l'éducation et la formation du personnel hospitalier est une priorité *sine qua none*, celle des patients quant au geste médical qu'ils s'approprient à vivre n'en est pas moins importante. L'éducation préopératoire des patients permet de faire en sorte qu'ils appréhendent moins le moment de l'opération par exemple, ou qu'ils comprennent mieux la maladie qui les affecte. C'est une étape importante dans le parcours de soins car cela va potentiellement conditionner positivement ou non, la durée du séjour à l'hôpital, l'anxiété ressentie, la douleur post-opératoire ainsi qu'augmenter la satisfaction des patients vis-à-vis de la procédure dans sa globalité<sup>153</sup>.

La VR mais aussi l'AR sont des nouveaux outils mis à disposition des patients qui peuvent leur permettre de comprendre de façon plus intuitive le déroulé de l'opération ainsi que les éventuels complications possibles et conséquences en post-opératoire. Une étude a évalué l'apport d'une brochure en AR pour informer les parents d'enfants ayant besoin d'une chirurgie de réparation des

fentes labio-palatines (bec-de-lièvre). Un support papier est donné pour faciliter le suivi du modèle 3D par la caméra du téléphone ou de la tablette. Les parents ont été satisfaits de cette façon de présenter l'opération et ont trouvé plus simple de comprendre les différentes étapes de la chirurgie par rapport à la brochure traditionnelle et se sont donc sentis plus en confiance pour la suite de la procédure<sup>154</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus en VR comme le montre cette étude sur des patients avec un diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) ayant ou non, visualisé une représentation 3D d'AAA et une explication du déroulé de l'opération. Au sein de la population testée, 89% se sont sentis mieux informés sur leur état de santé et aimeraient voir la VR plus souvent utilisée dans l'information patient<sup>155</sup>. Une comparaison d'éducation (classique (orale + support écrit) VS classique + VR) pour préparer une coloscopie a été réalisée sur 347 personnes. Il en ressort que les patients sont mieux préparés au geste. De plus, la détection de polypes ou d'adénomes augmente de 15 et 10% respectivement dans le groupe VR<sup>156</sup>. Cette façon didactique de présenter une opération peut aider notamment les patients qui ont du mal à comprendre les instructions écrites (e.g. dyslexiques)<sup>154</sup>, de même ajouter de l'interactivité avec la VR permet d'améliorer l'engagement des patients vis-à-vis de leur parcours de soins<sup>156</sup>.

### *2.3 – La planification des opérations chirurgicales*

La planification d'une opération est une étape importante du parcours de soins mais celle-ci peut être chronophage et compliquée, la VR peut aider les praticiens hospitaliers dans cette tâche. Il est en effet bien plus aisé de préparer une opération en 3D temps réel que via une représentation 2D comme le montre une étude menée par une équipe de médecins à Rome. Ils ont relevé une diminution moyenne de 27 minutes du temps d'intervention, moins de sang perdu (790 ±55.68mL vs 865 ±60.12mL), et une plus grande satisfaction du chirurgien (4.2 vs 2.5 /5) si la préparation d'une chirurgie de la scoliose s'est faite en VR<sup>157</sup>. Depuis plusieurs années la réalité étendue s'intègre dans l'apprentissage et la planification d'actes neurochirurgicaux<sup>158</sup>.

### *2.4 – Utilisation en peropératoire*

La VR/AR/MR sont de plus en plus utilisées en peropératoire et dans de multiples cas. Par exemple, une étude a présenté son utilisation de la VR dans le cadre de biopsie mammaire guidées par ultrasons<sup>159</sup>. La superposition de la zone à cibler (image de synthèse) sur le corps de la patiente (réel) grâce à des lunettes permet au médecin de ne plus avoir à se repositionner sans cesse pour effectuer son geste. Il est donc plus précis et plus rapide. Dans le cadre de la neurochirurgie, la

réalité augmentée permet de faciliter grandement le travail du chirurgien comme le montre une équipe québécoise<sup>160</sup> qui a développé une station d'imagerie pour assister les neurochirurgiens, nommée Intraoperative Brain Imaging System (IBIS). Cet outil récupère des images obtenues au moyen d'une sonde à ultrasons, les traite grâce à des algorithmes poussés (que l'équipe a partagé en libre accès sur la plateforme GitHub) afin de retransmettre en temps réel dans la représentation en AR dans le microscope du chirurgien. Nous verrons dans un second temps comment la VR est utilisée pour soulager les douleurs liées à un geste médical.

## *2.5 – Utilisation dans les psychothérapies*

### *Troubles anxieux et phobies*

Parmi l'éventail des techniques accessibles par les soignants pour prendre en charge les troubles anxieux, on retrouve les thérapies d'expositions. C'est-à-dire que l'on va exposer le patient à un stimulus ou une situation spécifique qui va induire chez celui-ci de l'anxiété. Traditionnellement, les psychiatres exposent les patients à des stimuli réels. Cependant, ils doivent composer avec la réticence des patients à se confronter à leur phobie et la difficulté à contrôler au mieux l'intensité du stimulus présenté<sup>161</sup>. C'est pour cela que dès le milieu des années 90, les thérapeutes s'intéressent à la VR. La première étude publiée sur l'intérêt d'utiliser la VR en psychiatrie (traitement de l'acrophobie) date de 1995 par Rothbaum et collaborateurs<sup>162</sup>. Cette technologie leur permet de pouvoir créer des environnements 3D dans lequel ils pourront gérer l'intensité du stimulus anxiogène présenté au patient. Comme dans le cas du traitement de l'agoraphobie où les thérapeutes peuvent eux-mêmes contrôler le niveau de tension généré par des situations, en augmentant ou diminuant la densité de la foule ou le contexte de la situation dans lequel est immergé le patient (e.g., un bus bondé *versus* une foule dans un concert<sup>163</sup>). Les thérapies d'exposition en VR semblent être au moins aussi efficaces que les thérapies existantes pour traiter les troubles anxieux, tels que l'anxiété sociale, les troubles paniques ou encore le stress post traumatique<sup>164 165</sup>.

### *Exemples d'utilisation en psychiatrie*

Les patients atteints de schizophrénie peuvent présenter des symptômes négatifs (comme de l'anhédonie ou encore des difficultés à tisser des liens sociaux), ces patients peuvent se mettre en retrait de la société, et développent un sentiment d'isolement. Les thérapies en VR peuvent être utilisées pour améliorer leurs compétences sociales, en faisant interagir le patient, via un avatar (i.e.,

un corps est modélisé en 3D. Plus cette représentation du patient est réaliste, (dans le suivi des mouvements notamment), plus le patient se sentira immergé dans l'univers visuel<sup>166</sup>. L'exploitation de l'interactivité du patient avec des personnages virtuels a montré un effet bénéfique sur plusieurs aspects de leur compétences sociales tels que pour les entretiens d'embauche<sup>167</sup> ou pour limiter l'évitement social<sup>168</sup>. La VR a aussi montré un intérêt pour la prise en charge de symptômes positifs (e.g., hallucinations auditives)<sup>169</sup>. Ces mises en situation sociales permettent également aux patients autistes d'améliorer leurs compétences. Chez ces personnes, on trouve le même bénéfice que chez les patients schizophrènes pour les entretiens d'embauche, à six mois post-traitement, ces personnes recherchent (ou ont trouvé) significativement plus d'emplois que les patients « contrôles »<sup>167</sup>. Ce ne sont que quelques exemples, mais qui montrent cependant le potentiel de la VR pour la réhabilitation, l'amélioration ou la gestion de symptômes incapacitants de patients atteints de diverses maladies psychiatriques<sup>166</sup>.

### *2.6 – Utilisation dans la gestion de la douleur et de l'anxiété*

Le développement de l'utilisation de la VR pour la prise en charge des douleurs a commencé en 2000 avec les travaux d'Hoffman et collaborateurs<sup>170</sup>. Cette étude de cas avait pour objectif de tester le potentiel effet analgésique de la VR chez deux adolescents, lors du soin de leur brûlures. Ils ont comparé une application VR à un jeu 2D différent, diffusé sur la console de salon Nintendo 64. Les deux patients inclus dans l'étude ont passé 3 minutes à jouer en VR et 3 minutes sur la console. Les auteurs ont comparé les scores de douleurs liés au soin de leurs brûlures (douleur maximale, douleur moyenne, temps passé à penser à la douleur et le désagrément de la douleur) noté sur des échelles graphiques de 10 cm (résolution au mm). Ils ont observé une réduction drastique de chaque dimension évaluée (passant de 80mm à 20mm pour le temps passé à penser à la douleur chez un des deux enfant). L'utilisation de la VR comme distraction à la douleur semble plus efficace que la distraction 2D<sup>170</sup>.

Hoffman et ses collègues ont également testé l'efficacité de leur approche lors de soins dentaires<sup>171</sup>, mais aussi pour des douleurs expérimentales<sup>172</sup>. Ils ont essayé de comprendre quels facteurs peuvent influencer sur son efficacité. Ainsi, la qualité du HMD<sup>173</sup> et le sentiment de présence dans l'univers virtuel<sup>174</sup> améliorent le potentiel analgésique de la VR. Le sentiment de présence peut être défini comme étant l'illusion de faire partie intégrante du monde virtuel, le terme d'*illusion* est ici important car même pour les applications les plus réalistes, personne ne peut penser que le monde

virtuel est la réalité<sup>175</sup>. Ils ont également vérifié que les bénéfices de la VR restent similaires après plusieurs séances de VR<sup>176 177</sup>. Ils furent également les premiers à développer une application de VR conçue spécifiquement pour réduire les douleurs liées aux soins des brûlures<sup>174</sup>. Snow World a vu le jour en 2001 et cette application immerge le patient dans un univers enneigé où il glisse le long d'un tunnel gelé duquel il doit jeter des boules de neige à des bonhommes de neige, des igloos ou encore des pingouins.

Une méta-analyse publiée en 2016 par Kenney et Milling<sup>178</sup> présente la VR comme un moyen efficace de réduire les douleurs, surtout si celles-ci sont expérimentales. De plus, les auteurs ont montré que la VR est plus efficace chez les adultes que chez les enfants. Ce qui n'est pas corroboré par d'autres revues<sup>179 180</sup>. Selon les résultats de Kenney et Milling, les applications dédiées à la gestion des douleurs ne sont pas plus efficaces que des jeux commercialisés pour le grand public.

Si d'autres méta-analyses trouvent aussi un effet positif de la VR sur les douleurs, les auteurs soulignent l'hétérogénéité des études et donc des résultats. De plus, ils relèvent de nombreux biais méthodologiques car aucune des études n'était en aveugle<sup>181 182</sup>. Plusieurs équipes ont conduit des méta-analyses portant sur des applications précises de la VR dans le contexte clinique, pour le soin des brûlures<sup>180</sup>, en orthopédie<sup>183</sup>, pour soulager les symptômes liés aux cancers<sup>184</sup> ainsi qu'en dentaire<sup>185</sup>. Tous montrent un effet bénéfique de la VR pour soulager les douleurs, tant sur le plan sensori-discriminatif qu'affectif. Ils présentent également la VR comme un outil efficace pour la gestion de l'anxiété préopératoire ou symptomatique (i.e., liée au cancer).

Si la communauté scientifique ne doute plus du potentiel que peut avoir la VR comme moyen de prise en charge des douleurs, la façon dont cela fonctionne est toujours débattue<sup>186</sup>. Hoffman et son équipe (2004)<sup>187</sup> ont réalisé la première étude en IRMf avec de la VR. Ils ont dû concevoir un outil pouvant être utilisé dans une machine d'IRM, une prouesse à cette époque. Ils ont montré une baisse de l'activité des régions impliquées dans le traitement de la douleur (SI, SII, CCA, thalamus et Insula) lorsque des stimulations chaudes nociceptives sont appliquées pendant le scénario de VR. En 2007, la même équipe a montré que la VR combinée à des opioïdes réduisait plus significativement l'activité des aires cérébrales liées au traitement de la douleur par rapport à la VR ou aux opioïdes seuls<sup>188</sup>, cela renforce l'idée d'utiliser la VR comme thérapie additionnelle au traitement médicamenteux en clinique. On pourrait en effet avoir les mêmes résultats en réduisant la dose d'opioïdes et en ajoutant la VR qu'avec une forte dose d'analgésique.

Comme mentionné dans cette introduction, la distraction est couramment utilisée pour réduire la perception des douleurs en clinique. Ce serait le potentiel de distraction de la VR qui expliquerait son efficacité<sup>189 190</sup>. Hoffman (2000)<sup>170</sup> justifie sa démarche par le fait que (1) les humains ont une capacité attentionnelle limitée ; (2) le traitement d'informations douloureuses nécessite de puiser dans ces ressources ; (3) partager ces capacités attentionnelles avec d'autres tâches réduit les ressources allouées à l'intégration du signal douloureux et réduit donc sa perception. Donc, plus la tâche demandera de mobiliser ces ressources attentionnelles, plus elle réduira efficacement la perception douloureuse. Dans son étude, il a observé que la VR réduisait plus les douleurs qu'un jeu 2D. Law et al., 2011<sup>191</sup> ont comparé la même application, diffusée dans le même HMD mais dans une des conditions, le sujet ne pouvait pas interagir avec l'environnement, c'est donc de la VR passive à l'inverse de la première condition qui faisait appel à de la VR active. Par cet essai randomisé contrôlé sur 79 enfants âgés de 6 à 15 ans, les auteurs ont montré que la VR active permet d'augmenter plus significativement leur tolérance à la douleur, mesurée par un Cold Pressor Test que la VR passive. Une étude de Lier et collaborateurs<sup>192</sup> a permis de comparer les effets de la VR active à une application de VR passive sur les potentiels évoqués à la douleur (stimulations électriques) et le ressenti de la douleur. Ils ont montré que seule la VR active permettait de réduire les amplitudes des ondes N1 et P3, et de diminuer les scores de douleurs évalués par une EVA. Ils ont également observé que l'âge est positivement corrélé à cet effet analgésique<sup>192</sup>. Pour Ahmadpour et al., 2019<sup>193</sup>, si la VR active est plus efficace, c'est qu'elle engage plus la personne que si elle regarde passivement une vidéo. La VR active est également jugée plus « amusante » que la VR passive<sup>194</sup>, cela peut sembler être un élément de second plan mais cette caractéristique de la VR, souvent évaluée lors des expériences par des échelles visuelles analogiques ou numérique, pourrait potentiellement être importante dans l'effet analgésique de la VR car les patients se sentent plus impliqués dans le scénario VR, cela augmente donc l'effet de distraction<sup>195</sup>.

Ainsi, dépendamment de l'application VR utilisée, l'effet analgésique ne sera pas le même. Un bon exemple de ce phénomène est peut-être l'étude de Colloca et collaborateurs<sup>196</sup> (2020). Ils ont comparé deux applications de VR différentes et leur homologue 2D, une en images réelles (vidéo 360°) d'un concert classique à une application d'une modélisation d'une plongée sous-marine. Ils ont montré que seule l'application de plongée par rapport aux autres applications, avait un impact positif et significatif sur les seuils de douleurs (+ 1°C), ainsi que sur la HRV (augmentation de la

SDNN). C'est cette disparité entre les applications de VR qui rendent les résultats difficilement généralisables.

Si la VR est également reconnue comme un bon moyen de réduire l'anxiété préopératoire<sup>197-199</sup>; Eijlers et al., 2019<sup>179</sup> pour revue, bien que d'autres n'ont pas retrouvé ce résultat lors d'un essai randomisé et contrôlé avec une application destinée à présenter l'opération chirurgicale (préparation du patient) à un publique pédiatrique<sup>200</sup>. Dans leur cas, les auteurs ont seulement trouvé un effet positif de la VR sur le besoin des enfants de recevoir un analgésique supplémentaire en post-opératoire.

Cependant, l'intérêt de la VR est de pouvoir combiner différents types de thérapies, telles que le biofeedback<sup>201</sup>, le contrôle de la douleur<sup>202</sup>, les thérapies cognitivo-comportementale (TCC ; <sup>203 204</sup>) où l'hypnose<sup>205</sup>. De cette façon, pour Gupta et collaborateurs (2017)<sup>186</sup>, la VR n'est pas qu'un simple outil de distraction.

Avec le biofeedback, le scénario de VR s'adapte en fonction du patient via des variations de ses paramètres physiologiques. Dans une étude pilote avec des patients migraineux, Shiri et collaborateurs (2013) <sup>201</sup>, ont photographié le visage de chaque patient en amont de l'expérience, les participants devaient exprimer 6 émotions allant de « l'agonie » à « la joie ». Les auteurs ont ensuite modélisé une représentation de leur douleur, en concertation avec chaque patient. Puis, ceux-ci devaient fixer leur image tout en se relaxant autant que possible. L'état de détente des participants était représenté par sa conductance électrodermale, plus celle-ci était basse, plus le patient était relaxé. Puis les sujets devaient évaluer la douleur provoquée par leur crise de migraine et leur impact sur leur vie après 10 sessions mais aussi 1 mois et 3 mois après la fin de l'étude. Si la réduction de l'intensité des crises n'était pas significative, les patients ressentaient moins leurs effets sur leur vie quotidienne, et ce même à 3 mois post-traitement. Blum et collègues (2019)<sup>206</sup> ont comparé une application de gestion du stress en VR avec du biofeedback, à du biofeedback seul. Le biofeedback se basait sur la variabilité cardiaque des sujets via des exercices de respiration diaphragmatique (i.e., respiration profonde), car cela induit une augmentation de la HRV<sup>207</sup>. S'ils n'ont pas trouvé de différence entre biofeedback seul *versus* en VR sur le rythme cardiaque, la RMSSD, ou sur l'anxiété (évaluée via le STAI-Etat), ils ont trouvé que l'addition de la VR au biofeedback permet de réduire le *mind wandering*, et d'augmenter le focus sur le moment présent. Les sujets de cette étude concentraient leur attention sur l'environnement virtuel.

Les TCC concernent plus principalement les patients souffrant de douleurs chroniques. Garcia et collaborateurs ont publié deux articles sur une seule étude<sup>203 204</sup>. L'étude portait sur une population de patients souffrant de lombalgies. Comme l'étude s'est déroulée pendant le confinement de mars 2020, les auteurs ont tout fait en ligne, le screening et l'inclusion des participants, les casques de VR étaient envoyés directement aux participants et tous les questionnaires étaient en ligne. Les sujets étaient randomisés dans un groupe recevant une application de TCC en VR, l'autre groupe recevait également un casque de VR, mais l'application ne proposait que des vidéos de nature en 360°. Les expérimentateurs ainsi que les patients étaient en aveugle de la condition, ils ne savaient pas s'ils faisaient partie du groupe contrôle (Video 360) ou du groupe expérimental (TCC-VR). Pendant 8 semaines, les patients regardaient une des vidéos ou effectuaient un exercice thérapeutique (exercices de méditation ou d'éducation sur la douleur par exemple). Tout du long de cette expérience, les patients devaient évaluer leur qualité de vie (impact de la douleur sur les activités, sur la vie sociale, vie professionnelle, etc.). Ils s'avèrent que les patients du groupe TCC-VR voyaient toutes les dimensions de leur qualité de vie s'améliorer significativement plus que les patients du groupe Vidéo 360. La seconde publication du groupe montre que les effets positifs d'une TCC en VR persistent au moins 3 mois post-traitement<sup>202</sup>. Ce sont des résultats encourageants, car la VR permet de faciliter le traitement de personnes isolées géographiquement, ou ne pouvant se déplacer. Sans oublier que se rendre chez un spécialiste peut être chronophage. Il serait intéressant de comparer cette application VR à une TCC classique, afin de voir si la VR peut potentialiser cette thérapie.

Par ces quelques exemples, je voulais vous présenter le potentiel de la VR si celle-ci est utilisée non pas comme un simple outil de distraction, bien que ce soit efficace pour la gestion des douleurs aiguës, mais comme un outil délivrant des thérapies existantes et reconnues pour leur efficacité tout en apportant ses aspects positifs comme l'interactivité, le sentiment de présence, l'immersion, les stimulations multisensorielles ou encore l'engagement des utilisateurs vis-à-vis de l'appareil<sup>193</sup>. Je développerai l'association en VR et hypnose à la fin du chapitre suivant afin de définir ce qu'est l'hypnose et ce qui caractérise cet état au préalable.

### III – L'hypnose

L'Association de Psychologie Américaine (APA) définit un état de conscience modifié comme étant un état de fonctionnement psychologique significativement différent des états de consciences

ordinaires. De plus, les témoignages des expériences d'états de consciences modifiés témoignent de leur caractère subjectif, cependant, il est tout de même possible (jusqu'à un certain point) de les étudier de manière empirique. Ces phénomènes peuvent être caractérisés par des changements dans la perception de soi, des affects, la conscience du temps et du lieu, dans l'éveil, la réponse à des stimuli externes ou internes, ou encore par un sentiment d'extase, de liberté sans frontière, ou bien par un sentiment d'unité avec l'univers. Les états modifiés de conscience peuvent survenir à la suite de changements neurobiologiques tels qu'une déplétion en oxygène, par la prise de substances psychoactives ou encore de techniques telles que la méditation, ou encore l'hypnose. L'hypnose peut quant à elle être définie comme étant la procédure, ou l'état de conscience modifié induit par cette procédure, état caractérisé par une réduction de la conscience périphérique et une augmentation de l'attention focale. Dans cet état, des suggestions peuvent être utilisées pour induire un changement de sensations, perception, cognition, émotions ou bien de contrôle sur des comportements moteurs (APA). Les sujets semblent réceptifs à différents degrés aux suggestions d'agir, de ressentir ou de se comporter différemment que dans un état de conscience normal. C'est la suggestibilité hypnotique, et cela correspond au degré de capacité d'un individu à rentrer en hypnose et à répondre aux suggestions.

Une séance traditionnelle d'hypnose se compose d'une phase d'induction hypnotique (i.e., le processus d'entrée en hypnose, se fait généralement par une ou plusieurs tâches simples telles que fixer son regard sur une cible ou des exercices respiratoires), d'une phase durant laquelle le sujet recevra une ou plusieurs suggestions, et une phase de retour durant laquelle les sujets vont progressivement revenir à leur état de conscience normal.

## 1 – Origine de l'hypnose

On peut considérer qu'une forme d'hypnose a toujours existé à travers les âges, les shamans avaient par exemple recouru à des techniques associées à l'hypnose comme la fixation de l'attention sur des éléments internes ou externes à une personne<sup>208</sup>. Dans l'Égypte ancienne, on utilisait des incantations et des chants rythmiques pour obtenir des états proches du somnambulisme<sup>209</sup>. Par des techniques de détournement attentionnel (ou de focalisation de l'attention), ils arrivaient à induire des états de consciences modifiés chez des personnes, et c'est le principe de l'induction hypnotique. C'est seulement à la fin XVIII<sup>ème</sup> et les travaux de l'autrichien Friedrich Anton Mesmer (1734 – 1815) qu'émerge le concept d'état hypnotique. Il manipulait ce qu'il appelait le

« magnétisme animal » afin de soigner ses patients. Par ce terme, il définissait sa vision du monde, dans lequel un fluide magnétique traverse toutes choses et où une personne sachant le manipuler pouvait l'utiliser afin de guérir diverses affections<sup>208 210</sup>. Mesmer a laissé derrière lui un héritage qui pose les bases de l'hypnose moderne. Il a notamment constaté et documenté le fait que seule une fraction de la population répondait par des « crises de convulsions hystériques » (réponse maximale) et qu'une autre fraction de ses patients était insensible à son approche. Ces observations sont aujourd'hui le fondement de l'hypnotisabilité telle que définie en préambule de ce chapitre<sup>208</sup>.

Le mesmérisme était utilisé jusque dans les blocs opératoires pour plonger les patients dans un état de catalepsie qui facilitait les opérations en plus d'anesthésier les patients. Jules Cloquet, un chirurgien français réalisa une des premières opérations chirurgicales sous hypnose en 1829, il retira une tumeur mammaire après que sa patiente fut plongée dans un état hypnotique. Pour rappel, aucun anesthésique était utilisé à l'époque. Celle-ci était parfaitement éveillée, elle conversait avec son médecin traitant (qui pratiquait régulièrement des séances de mesmérisme avec elle), selon les témoins, elle n'aurait manifesté aucun signe de désagrément ou de douleur lors de l'incision. Son état fut prolongé pendant 48h après l'opération, aucune séquelle n'était à déplorer<sup>5</sup>. Esdaile, un chirurgien ayant longtemps travaillé en Inde, a réalisé plus de 300 opérations sous hypnose, la plupart pour retirer des tumeurs scrotales « éléphantiques » sans que les personnes opérées ne ressentent la moindre douleur. Ces opérations étaient réputées très risquées avec un taux de mortalité de 50%, si bien que très peu de chirurgien ne s'y risquaient. Que ce soit grâce à son habileté de chirurgien ou grâce à l'efficacité de sa méthode d'hypnose, le taux de mortalité d'Esdaile n'était que de 5%<sup>5</sup>.

L'hypnose telle qu'elle était pratiquée à cette époque était dite directive, par exemple, l'Abbé Faria (un disciple de Mesmer) sommait ses patients de dormir d'un simple « Dormez ! », cependant cela échouait souvent, en effet, un faible pourcentage de personnes est aussi suggestible (seul 10% de la population serait sensible à l'hypnose directive telle qu'elle est encore pratiquée dans les spectacles<sup>211</sup>). Lorsque les patients de l'Abbé Faria ne « dormaient » pas après cette injonction, il utilisait des techniques de fixation du regard associées à des suggestions (toujours directes) de paupières lourdes et de somnolence. C'est au psychiatre Milton Erickson (1901 – 1980) que l'on doit un tournant majeur dans la pratique de l'hypnose. Ses suggestions ne sont plus directes mais

permissives. Il développe l'hypnose conversationnelle qui deviendra la norme. Les patients deviennent alors acteurs de leur guérison <sup>212 213</sup>.

## 2 – L'état hypnotique

Selon Spiegel l'état hypnotique se caractérise par une plus grande attention focale et une attention périphérique réduite <sup>214</sup>. Il y a trois composantes à cet état, l'absorption, qui correspond à la propension d'un individu à s'impliquer dans des expériences imaginatives, perceptuelles ou idéationnelles ; la dissociation, c'est-à-dire la séparation de différents éléments qui composent une expérience et normalement traités ensemble et enfin la suggestibilité, qui a été définie en préambule de ce chapitre<sup>215</sup>. Cet état peut être caractérisé fonctionnellement, par exemple, il a été montré en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) que l'hypnose, au repos (*default mode network*) (par rapport à de l'imagerie mentale) induit une augmentation de la connectivité entre les régions centro-frontales et le gyrus angulaire (bilatéral) ainsi qu'une baisse de la connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et la région parahippocampique<sup>216 217</sup>. Une étude en PET scan montre que l'hypnose induit une augmentation de l'activité dans le cortex occipital, dans les cortex préfrontaux et précentraux, dans le CCA (droit) et dans le cervelet (droit), il y a également une diminution d'activité dans les cortex temporaux<sup>218</sup>. Il a également été montré que l'hypnose induit une augmentation de la proportion, ou un changement de pattern, des ondes thêtas <sup>219-221</sup>, cette augmentation semble être proportionnelle au niveau d'hypnotisabilité des sujets <sup>222</sup>, cela pourrait témoigner d'une augmentation des processus attentionnels. D'ailleurs, une étude portant sur l'évaluation des potentiels évoqués à la douleur montre une réduction de l'amplitude du complexe d'ondes N2-P2 <sup>223</sup>, même si cela n'a pas été retrouvé dans l'étude de De Pascalis et collaborateurs (2013)<sup>224</sup> où les auteurs ont trouvé que l'hypnose modifiait l'amplitude de l'onde N140 (mais pas de la P2) seulement chez les personnes les plus suggestibles. La réduction du désagrément de la douleur en hypnose, non accompagnée d'un changement d'intensité perçue est associée à la modulation de l'activité du CCA mais pas du cortex sensoriel primaire (SI)<sup>225</sup>. Cependant, ces différences d'activité ne sont pas les mêmes dépendamment des suggestions faites ou de l'hypnotisabilité du sujet : par exemple, il y a activation du cortex auditif ou visuel si les suggestions portent sur un de ces sens<sup>226</sup>.

Les suggestions hypnotiques induisent une hyperactivation<sup>227</sup> ou une hypoactivation du cortex frontal<sup>216</sup>. Une des caractéristiques des personnes hautement suggestibles est l'augmentation de

l'activité et de la connectivité entre le CCA et le cortex préfrontal dorsolatéral. On ne retrouve pas ces résultats chez des personnes peu suggestibles<sup>228</sup>. Cela est cohérent avec l'augmentation de la suggestibilité d'un individu après stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche par rTMS<sup>229</sup>. Il est donc important de prendre en compte les différences inter-individuelles d'hypnotisabilité pour étudier les effets de l'hypnose.

Comme l'hypnose induit également des modifications des systèmes autonomes (sympathique et parasympathique), il a été proposé de se servir de ces changements pour monitorer la profondeur d'hypnose. Ainsi, il semble y avoir une relation positive et linéaire entre la proportion des hautes fréquences (HF) du rythme cardiaque et la profondeur de l'hypnose<sup>230</sup>. Une autre étude a montré que l'hypnose induit une baisse du ratio des basses sur hautes fréquences (LF/HF) et donc potentiellement d'un shift de la balance sympatho-vagale en faveur du système parasympathique<sup>231</sup>.

Globalement toutes les études, anciennes ou récentes s'accordent sur le fait que l'hypnose induit un état de relaxation lié à une baisse du système sympathique et/ou une augmentation de la part du système parasympathique dans la balance sympatho-vagale<sup>232</sup>. Cela a aussi été montré avec une augmentation de l'ANI d'environ 8 points lorsque l'anesthésie était associée à une hypnose au bloc opératoire par rapport à une anesthésie classique<sup>233</sup>. Comme exception, on peut citer les travaux de Kekecs et collaborateurs qui n'ont pas retrouvé cette hausse des HF, en revanche, ils ont observé une diminution de la composante tonique de l'EDA lors de l'hypnose<sup>234</sup>.

### 3 – Evaluation de la suggestibilité

La suggestibilité hypnotique, telle que définie en préambule de ce chapitre, est un trait de personnalité. Cette caractéristique est stable au cours de la vie d'une personne<sup>235</sup>. Sa distribution suit une loi normale, c'est-à-dire que la majorité d'une population est moyennement hypnotisable, une fraction est soit très peu, soit très, hypnotisable<sup>236 237</sup>. Il existe nombre de tests standardisés visant à mesurer l'hypnotisabilité. Parmi ceux-ci, on trouve le Test de Stanford, qui est le test de référence pour une utilisation dans un contexte scientifique. Il a été développé en 1958, pour la forme A de ce test et en 1962 pour la forme C, par les psychologues Weitzenhoffer et Hilgard<sup>238</sup>. Le test dure 40 minutes, douze suggestions sont énoncées après une période d'induction de 20 minutes au cours de laquelle l'expérimentateur va dérouler le texte. L'induction se fait par fixation du regard puis peu à peu l'investigateur va dire au sujet testé de se détendre, que ses paupières

semblent lourdes etc., et ce jusqu'à la fermeture des paupières. Dans le cas où une personne ne fermerait pas les yeux, un deuxième texte est à lire afin que le discours lu et le comportement du sujet soient congruents. Les suggestions peuvent être idéomotrices (e.g., lever le bras), ou hallucinatoires (e.g., entendre une mouche), dans la forme C on retrouve aussi des suggestions d'oubli du prénom. Dans les deux formes, la dernière suggestion est post-hypnotique, l'expérimentateur suggère au sujet qu'il ne se rappelle aucune des suggestions énoncées, et cela, dès qu'il sort d'hypnose. Il doit ensuite les rappeler, l'investigateur note le nombre de suggestions mémorisées, plus il y en a, moins le score associé à la suggestion sera élevé. Les scores vont de 0 (pas/très peu suggestible) à 12 (extrêmement suggestible). Un test similaire existe pour tester des groupes de personnes, c'est le test de Harvard<sup>239</sup>. Si ces tests semblent avoir d'excellentes propriétés psychométriques : corrélation test-retest ; stabilité du score d'un individu au cours de la journée, de sa vie et sans impact du praticien en hypnose qui fait passer le test<sup>235 240</sup> ; il y a encore aujourd'hui de nombreux débats autour de ces tests, est-ce qu'ils testent l'hypnotisabilité ou bien seulement la suggestibilité ?<sup>241</sup>. Par exemple, il y a une forte corrélation (environ 0.75) entre le test de Stanford (Forme A) et l'échelle de suggestibilité (non-hypnotique) de Barber<sup>242 243</sup>. De plus, si ces tests peuvent être utilisés dans un contexte scientifique, la durée du test l'empêche de pouvoir être administré en routine à l'hôpital où cette technique est utilisée pour ses propriétés analgésiques.

#### 4 – Hypnose et douleur

Selon une méta-analyse, l'hypnose permet de réduire les douleurs ressenties de 42% pour les personnes très hypnotisables, 29% pour les personnes moyennement hypnotisables, cependant, aucune réduction significative n'émerge chez un public peu hypnotisable<sup>244</sup>. En revanche, pour d'autres, il semblerait que dans un contexte hospitalier, l'hypnotisabilité des patients importe peu car le bénéfice, même moins s'il est moins important est bien réel<sup>245</sup>. Ainsi, même si la communauté n'est pas d'accord sur le public pouvant profiter des bénéfices de cette technique. Les mécanismes exacts de l'hypnoanalgésie ne sont pas encore tous élucidés. Si cet effet analgésique semble pas être médié par le système opioïdérique endogène<sup>246</sup> les études de tomographie par émission de positrons (PET) et d'IRMf renseignent sur l'action de l'hypnose sur la perception de la douleur. Dans une étude de 1997, l'équipe d'Elisabeth Faymonville<sup>247</sup> a comparé l'hypnose à des stratégies de réduction du stress lors d'une intervention chirurgicale où les traitements étaient administrés en plus d'une anesthésie locale et une dose de sédatif minimale permettant une sédation consciente

(hypnosédation). Ils ont montré que l'hypnose était plus efficace que la gestion du stress pour réduire l'anxiété postopératoire, la douleur pendant et après l'opération. Les patients étaient également jugés plus confortables lors de l'intervention sous hypnose que dans l'autre groupe. Cela se confirmait par une plus grande stabilité des signaux physiologiques monitorés pendant l'opération. Ainsi, les rythmes cardiaque et respiratoire mais aussi la pression artérielle étaient significativement plus bas en hypnose que dans les conditions contrôle (traitement classique) et gestion du stress. L'hypnose permet de réduire la dose de d'analgésique et d'anxiolytique administré. Cette même équipe a également montré que l'analgésie induite par l'hypnose semblait être liée à la connexion fonctionnelle entre le cortex midcingulaire et plusieurs aires associées au traitement de la douleur comme les cortex préfrontal, cingulaire antérieur et insulaire ainsi que le striatum et le tronc cérébral <sup>248</sup>. Le niveau de douleur ressenti par les sujets est corrélé au niveau d'activation du CCA comme en témoigne l'augmentation du flux sanguin cérébral régional <sup>225 227</sup>. Les suggestions d'analgésie faites lors de stimulations douloureuses sont associées à une hypoactivation des cortex sensoriels primaires (SI) <sup>249</sup> et secondaires (SII)<sup>30</sup>. Ainsi, l'hypnose modifie l'activité des régions impliquées dans le traitement de la douleur telles que les cortex sensoriels primaires et secondaires, le thalamus, l'insula, le tronc cérébral, le cervelet, le striatum et le CCA qui est une région centrale dans la réponse douloureuse tant sur les plans sensoriels, affectifs et cognitifs que comportemental, et ce, peut-importe le stimulus douloureux appliqué (chaud, froid, laser, mécanique etc.)<sup>250</sup>.

#### IV – L'hypnose en réalité virtuelle

Nous avons vu que l'hypnose est une technique d'analgésie puissante, cependant, une portion de la population est peu sensible aux suggestions hypnotiques et ne tire donc que très peu bénéfice de cette intervention. Comme l'hypnose est supposée mobiliser les capacités imaginatives d'un individu, il a été pensé que compléter l'induction hypnotique d'images et de sons devrait permettre d'aider la personne à rentrer dans un état hypnotique. La VR, de par ses propriétés immersives renforcées par l'addition d'une ou plusieurs modalités sensorielles, semble donc être un excellent moyen d'administrer une hypnose. Cependant, cette combinaison requiert que le discours hypnotique soit enregistré, or l'hypnose préenregistrée, est moins efficace que l'hypnose faite par un soignant<sup>251</sup>. Si Grant et Nash (1995)<sup>252</sup> furent les premiers à avoir associé la puissance des ordinateurs à l'hypnose, c'est à Patterson que l'on doit le premier test d'hypnose en réalité virtuelle (VRH)<sup>205</sup>. Le patient au centre de cette étude de cas fut admis à l'hôpital pour de sévères

brûlures (55% du corps recouvert). Il devait subir de nombreux soins et interventions extrêmement douloureux sans anesthésie générale. Les médecins lui donnaient de fortes doses de fentanyl, mais l'anxiété et sa douleur étaient telles que le patient faisait des crises d'angoisse quand venait l'heure de ses traitements. Le personnel hospitalier a alors requis une aide psychologique en plus du traitement médicamenteux administré. L'expérimentation a commencé au 40<sup>ème</sup> jour post-admission, ce jour-là, le score de douleur moyen, maximal, au cours des dernières 24 heures, le temps passé à y penser ainsi que l'anxiété du sujet ont été recueillis. Le lendemain, il reçut une induction hypnotique en parallèle de l'application Snow World développée par Hoffman et son équipe et décrite dans le chapitre I. Le traitement s'est fait en amont du soin, donc l'effet analgésique reposait sur les suggestions post-hypnotiques. La douleur maximale a diminué de 40%, et de 60% en moyenne. L'anxiété quant à elle, a diminué de 50%<sup>205</sup>. Ils ont réappliqué le même protocole sur 13 patients souffrant de brûlures, ils montrent également une baisse de la douleur maximale (de 23%), du désagrément de la douleur (-18%) et de l'anxiété (-42%), la dose d'opioïde administrée a été diminuée de 50% après la séance<sup>253</sup>. Chez des patients hospitalisés en traumatologie, la VR combinée à l'hypnose, s'est révélée être efficace sur les mêmes dimensions de la douleur que dans les deux études citées précédemment, de plus, ils ont redemandé aux patients d'évaluer leur douleur 8h après le traitement et leurs scores restent plus bas qu'en baseline<sup>254</sup>. Ces résultats se maintiennent après plusieurs jours de traitement<sup>255</sup>. Une récente étude de Patterson et son équipe a montré que la VRH est plus efficace pour réduire les douleurs induites expérimentalement que la VR seule. En revanche, la VRH n'est pas plus efficace que l'hypnose seule<sup>256</sup>. Toutes ces études ont été faites en ajoutant un discours hypnotique à l'application de Hoffman et Patterson, Snow World.

Plus récemment, une équipe belge a testé une autre application de VRH développée par la société OnComfort. L'utilisateur suit une baleine dans un environnement sous-marin, l'univers virtuel, est associé à de la musique et un discours hypnotique. Une étude a évalué l'efficacité de cette application sur l'anxiété préopératoire chez 48 patients devant subir une chirurgie de la main, les scores d'anxiété ont diminué d'environ 50% entre la baseline et 5 minutes après la session de VR<sup>257</sup>. Rousseau et son équipe ont utilisé la même application chez des patients devant recevoir une chirurgie cardiaque, ils ont été divisés en 4 groupes : (1) Contrôle (i.e., soins standards), (2) Hypnose (pré-enregistrée), (3) VR et (4) VRH. La même application de VR a été utilisée dans les deux derniers groupes, le discours hypnotique a été enlevé pour le groupe VR seule. Le même discours a été

utilisé entre les groupes (2) et (4). Dans chaque groupe (même dans le groupe contrôle), l'anxiété a diminuée (différence pré / post-test), il n'y a donc aucun effet de condition sur l'anxiété (évaluée en pré- et postopératoire). De même, il n'y a aucun effet de condition sur les douleurs ressenties ou sur le niveau de fatigue<sup>258</sup>.

Enfin, une équipe a évalué les effets de la VRH en tant que méthode d'administration d'hypnose. Pour cela 35 sujets sains ont été recrutés et randomisé en 3 groupes : VRH, hypnose seule ou relaxation. Leurs résultats montrent que les sujets peu hypnotisables sont plus sensibles à la VRH que les personnes très hypnotisables alors que leurs niveaux d'engagement ne diffèrent pas lors de l'hypnose seule. Il n'y a pas de différence sur le calme ressenti entre les groupes, mais les auteurs ont montré une augmentation du sentiment de relaxation entre pré et post-intervention. La VRH semble donc être au moins équivalente à l'hypnose classique (préenregistrée) sur les paramètres pris en compte, de plus, elle pourrait être plus intéressante chez les personnes peu hypnotisables<sup>259</sup>.

Voici donc un bref résumé de la littérature existante sur la VRH. Bien que les résultats semblent encourageants, leur impact est limité par le faible nombre de personnes testées bien que les expériences récentes de Rousseau et celle de Patterson incluent plus de 100 sujets. D'après l'ensemble de ces travaux, il semblerait que le moment d'administration de l'intervention ait une importance. Si généralement le traitement est administré en parallèle des stimulations douloureuses / acte médical, Rousseau et collaborateurs ont choisi de l'administrer en amont et après l'opération alors que Patterson a choisi de le faire pendant. Peut-être est-ce pour cela qu'aucune des interventions n'était plus efficace que les soins standards pour la gestion de l'anxiété et de la douleur.

## V – Rationnel des travaux de thèse

Au travers de ces chapitres d'introduction, nous avons vu ce qu'était la douleur, comment la prendre en charge, pharmacologiquement ou via des interventions non médicamenteuses telles l'hypnose et la VR. L'objectif de cette thèse était d'évaluer une application d'hypnose en réalité virtuelle développée par deux médecins anesthésistes, fondateurs d'HypnoVR, une société Strasbourgeoise. En 2019, lorsque la thèse eut démarré, très peu d'études sur la VRH étaient publiées. HypnoVR avait besoin de quelqu'un pour tester l'application qui venait tout juste d'être commercialisée. Ainsi, nous avons mené trois études au cours de ces trois années. La première visait à évaluer l'effet de cette application sur la douleur et ses manifestations physiologiques. Pour

cela nous avons évalué les seuils de douleur de 60 personnes tout en enregistrant le rythme cardiaque, respiratoire, la conductance électrodermale et l'activité électroencéphalographique. Si lors de la VRH nous avons observé une augmentation des seuils de douleur, nous voulions voir si cette augmentation s'accompagnait d'une réduction de la perception douloureuse, c'était l'objectif de la seconde étude pour laquelle 41 sujets sains ont été inclus. Enfin, pour la troisième étude, nous voulions répliquer ces résultats et comparer HypnoVR à de l'hypnose médicale classique et, contrairement aux études déjà publiées, que celle-ci soit administrée par une praticienne en hypnose directement et non préenregistrée, cette étude prospective randomisée a été faite sur 30 sujets sains. Enfin, nous discuterons des résultats de ces trois études et verrons ce que cela implique pour la suite.

## Matériel et méthodes :

### 1- Réalité virtuelle :

#### 1.1 Casques de réalité virtuelle :

**Tableau 1 :** Caractéristiques des différents casques de réalité virtuelle utilisés dans la thèse.

Nom	Marque	Résolution totale	Résolution par œil	Champ de vision	Taux de rafraîchissement	Autonomie
Oculus Rift	Meta	2048 x 1200	1080 x 1200	110°	90Hz	NA
Oculus Rift S	Meta	2520 x 1440	1280 x 1440	115°	80Hz	NA
Pico G2 4K	Pico	3840 x 2160	1920 x 2160	101°	75Hz	3h

Au cours des trois études, nous avons utilisé trois casques de réalité virtuelle différents. Tout d'abord, pour l'étude 1, nous avons utilisé un Oculus Rift (Facebook Technologies, LLC, USA). Ce casque doit être couplé à un ordinateur pour fonctionner. Ici, c'était un ordinateur portable (ASUS STRIX GL502VS dont voici les caractéristiques : processeur Intel®Core™ i7-6700HQ tournant à une fréquence de 2.6GHz, 16GB de RAM, une carte graphique Nvidia GeForce GTX 1070, le moteur d'exploitation est Windows 10 64-bit. Le casque quant à lui a une résolution de 1080 x 1200 pixel par œil, un champ de vision de 110° et un taux de rafraîchissement de 90Hz. Pour la seconde étude, nous avons utilisé un Oculus Rift S, le successeur du Rift. Ce casque était couplé au même ordinateur que décrit précédemment. Ses caractéristiques sont les suivantes : résolution de 1280 x 1440 pixels par œil, 115° de champ de vision et un taux de rafraîchissement de 80Hz. Ces casques ne sont pas ceux sur lesquels HypnoVR est utilisé en temps normal. Le choix d'utiliser ces casques plutôt que ceux traditionnellement utilisés par les médecins utilisant HypnoVR s'est fait pour plusieurs raisons. Premièrement, ils fonctionnent uniquement avec un ordinateur, ce qui permet de s'affranchir des problématiques de batterie (2h (théoriques) pour le casque Oculus GO, bien moins en réalité). Et aussi, ces casques ont un meilleur rendu visuel que leur concurrent (au moment de la première étude), le Samsung GEAR VR, un casque fonctionnant avec un téléphone. Le troisième casque utilisé dans cette thèse, lors de la troisième étude, était un Pico G2 4K, un casque de la marque chinoise Pico (REF). Il possède un écran 4K d'une résolution de 1920 x 2160 pixels par œil, 3840 x 2160 pixels

au total, un champ de vision de 101° et un taux de rafraîchissement de 75Hz. C'est un casque autonome, sa batterie a une durée de vie de 3h théoriques, à l'usage, elle est plutôt de 1h30-2h. Un comparatif des caractéristiques de ces casques est présenté dans le tableau 1.

## 1.2 Application HypnoVR :

HypnoVR est une application d'hypnose en réalité virtuelle développée par des médecins anesthésistes de Strasbourg. Ils ont été formés à l'hypnose médicale il y a plus de 10 ans, leur expertise leur a permis de construire des scripts d'hypnose qui se rapprochent le plus justement possible de leur pratique quotidienne. La sous-traitance de la première version de l'application a été accordée à une société strasbourgeoise spécialisée pour le développement des univers visuels. Des acteurs spécialisés dans le doublage des versions françaises de films et séries télévisées ont enregistré le discours hypnotique, comme Richard Darbois qui a fait quelques enregistrements, dont celui du script « Douleur » que j'ai utilisé. Des compositeurs ayant de l'expérience en musicothérapie ont créé les musiques (trois à l'origine ; six à l'heure actuelle), fondées sur les principes de la musicothérapie développée par l'équipe de Guétin et expliquée dans l'introduction de ce manuscrit. Les univers visuels étaient à l'origine développés en 3D puis convertis en vidéos 360 car moins gourmands en énergie. Au début, deux univers étaient disponibles, une balade sur une plage tropicale et de la plongée sous-marine (Figure 13).

Dans le scénario Plage tropicale, l'utilisateur commence sur un sentier sablonneux dans la forêt tropicale, il peut apercevoir de nombreux oiseaux et des fleurs aux couleurs chatoyantes. Comme dans tous les scénarios HypnoVR, l'utilisateur est invité à caler sa respiration sur les mouvements de va et vient d'une boule bleue. Quand la sphère approche, l'utilisateur inspire, quand elle s'éloigne, il expire. La fréquence de ces mouvements est de 6Hz. Ce qui correspond à une fréquence de 6 respirations par minutes. Au bout de 3 minutes et 55 secondes, la sphère laisse place à un toucan, dont le battement des ailes est aussi de 6Hz afin de maintenir une cohérence avec les exercices respiratoires. Le toucan sera le guide de l'utilisateur lors de cette promenade virtuelle. Au bout du sentier, lorsque les suggestions hypnotiques commencent, l'utilisateur arrive sur la plage et va la longer tout du long de la séance avant de retourner sur un sentier similaire à celui de la phase d'induction. Sur le front de mer, la lumière baisse en puissance et la musique en rapidité (afin

d'être également à une fréquence de 0,1Hz) puis ces éléments retournent à la normale lorsque la personne revient sur le sentier lors de la phase de retour. Les bruits environnants comme les cris des oiseaux et le roulis des vagues sont perceptibles par l'utilisateur en plus de la musique.

**Figure 13** : Capture d'écran provenant des scénarios HypnoVR

Respectivement, « Plongée », « Plage », « Forêt », « Espace », « Forêt enneigée » et « Jardin zen »



Pour la plongée, l'utilisateur commence hors de l'eau, entouré d'îles aux plages de sable blanc, puis va progressivement passer sous la surface et s'enfoncer de plus en plus vers les fonds marins. Dans cet univers visuel, le guide est une tortue marine dont la brasse est également à 0,1Hz. Les décors s'assombrissent et s'appauvrissent au fur et à mesure du temps. Au début de la plongée, l'utilisateur est entouré par des coraux bigarrés et de multiples poissons puis va s'enfoncer de plus en plus

profondément dans l'eau, va passer dans des ravins, rencontrer des parterres d'algues et un trésor de pirate enfoui sous le sable. La séance finie lorsque l'utilisateur remonte à la surface.

Ce sont les deux univers visuels que nous pouvions proposer aux sujets inclus dans la première étude. Pour la deuxième expérience, deux nouveaux scénarios ont été ajoutés. Une marche dans une forêt et un voyage dans l'espace. Pour le premier, l'utilisateur commence en lisière de forêt, la sphère bleue fait son apparition, une fois les exercices respiratoires passés, un cerf arrive et va guider l'utilisateur à travers un sentier forestier. Il rencontrera de nombreux animaux dans cette forêt tels que des lapins et des écureuils par exemple. Au bout d'un moment, l'utilisateur va déboucher au bord d'un lac dont les rives sont assez dégagées. Cela est en cohérence avec l'appauvrissement des décors au plus « fort » des suggestions hypnotiques. La lumière baisse également et des montgolfières colorées emplissent le ciel rougeoyant. Puis la personne revient sur un sentier pour la phase de retour.

Le scénario dans l'espace débute à l'intérieur d'une station de lancement, l'environnement est futuriste (tout est métallique, blanc avec des détails noirs). L'utilisateur va entrer dans une capsule, effectuer les exercices respiratoires, puis va partir en exploration spatiale à l'intérieur de la capsule. Au cours de ce voyage, il va passer à travers des nébuleuses roses/violacées, croiser de nombreuses étoiles filantes et voir s'illuminer des constellations. A la fin, il retourne sur terre après un atterrissage en douceur.

Lors de la troisième expérience, deux nouveaux univers se sont ajoutés au catalogue existant. Un univers montagneux et enneigé ainsi qu'une déambulation à travers un jardin zen. Dans le premier, l'utilisateur commence dans une plaine enneigée où l'on peut voir de nombreux arbres, un cerf sera également le guide de cette balade. Au cours du scénario, le jour laisse place à la nuit, et l'utilisateur s'approche d'un chemin éclairé par des lanternes, il va ensuite passer près de chalets illuminés et d'un brasero crépitant. Des aurores boréales illuminent le ciel et la neige tombe sans discontinuer depuis le début de la balade.

Dans le dernier univers visuel, l'utilisateur commence dans un parc ensoleillé. Cette fois, ce n'est pas une sphère bleue qui apparaît pour le guidage respiratoire, mais une fleur de lotus rose dont les pétales se plient et se déplient. La particularité de cet univers visuel est que les quatre saisons

se succèdent, au début, c'est l'été, puis les bambous et les arbres verts laissent place à des feuillages aux couleurs chatoyantes, l'utilisateur passe sous les feuilles tombantes. Suite à quoi, les arbres sans feuille et le sol se recouvrent de neige. Puis l'hiver laisse place au printemps, les branches des arbres redeviennent touffues, des fleurs tapissent le sol, des oiseaux et des papillons virevoltent au loin. Les éléments de l'environnement sont inspirés de la culture asiatique, on retrouve les bambous mentionnés plus haut ou encore des fontaines japonaises « Shishi odoshi » (i.e., « effraie-cerfs ») avec leur mécanisme en bambou qui se remplit d'eau, bascule, déverse l'eau dans un bassin puis se remplit à nouveau. L'utilisateur passe sur des ponts en bois recouverts de mousse, et près de petits points d'eau, où fleurissent des lotus et des nénuphars.

Par-dessus ces univers visuels, la voix d'homme ou de femme (selon le choix de l'utilisateur) énonce le discours hypnotique. Parmi les suggestions faites, on retrouve des suggestions de bien-être, des incitations à porter son attention sur sa respiration et sur l'environnement qui entoure l'utilisateur. Il y a également des techniques d'hypnoalgésie telle que la transformation d'une sensation désagréable en autre chose, ou encore le gant anesthésique, une partie du corps est sollicitée pour devenir « insensible » aux stimulations externes désagréables. En fin de scénario, il est suggéré de garder un souvenir agréable de ce qui s'est passé. La voix félicite l'utilisateur, et le complimente sur sa « force interne » par exemple.

Les musiques proposées portaient les noms suivants : Détente, Sérénité, Lounge, Guitare acoustique, Symphonie, Musique du monde. Les deux premières peuvent être apparentées à des musiques d'ambiances. Lounge est une musique électronique douce, l'inspiration de la suivante est plutôt folk, le morceau suivant est une symphonie mêlant de nombreux instruments classiques (e.g., des bois et des vents), la dernière est d'inspiration asiatique. Comme décrit précédemment, ces musiques commencent à un rythme rapide, et un son assez fort puis le rythme ainsi que la puissance sonore diminuent pendant la phase de suggestions hypnotiques jusqu'à un rythme de 0,1Hz, puis reviennent à la normale lors de la phase de retour. C'est donc une séquence en U comme développé par l'équipe de Stéphane Guétin.

## 2. Hypnose

Les séances d'hypnose faites pour l'expérience 3 ont été réalisées par Christine Berlemont, une infirmière douleur, formée à l'hypnose. Elle dispense également des formations en hypnose pour l'institut français d'hypnose. L'hypnopraticienne ne connaissait pas le score de suggestibilité des sujets car le test d'hypnotisabilité proposé lors de la visite d'inclusion était effectué par Chloé Chauvin, le résultat n'était pas renseigné avant que le sujet finisse l'étude. La séance d'hypnose durait 20 minutes et reprenait des temps similaires à la séance HypnoVR (5 minutes d'induction hypnotique suivies par 12-15 minutes de suggestions de bien-être et d'analgésie, pour finir par 2-3 minutes de phase de retour). Avant de commencer la séance, l'hypnopraticienne demandait aux sujets de lui parler d'un endroit ou d'une activité qu'ils apprécient et où/avec laquelle ils se sentent en confiance. Puis elle va construire son discours en fonction du lieu ou de l'activité choisie par le participant. Le discours de l'induction est suffisamment scripté pour ne pas avoir de différence majeure dans la séance entre les sujets mais laissait Christine suffisamment libre pour pouvoir s'adapter à la personne en face d'elle. C'est un parti pris différent des autres études sur l'hypnose en réalité virtuelle, qui se comparent à l'hypnose médicale « classique » alors qu'ils utilisent des enregistrements audios. Cela permet une plus grande reproductibilité certes, mais on perd l'intérêt d'une séance d'hypnose réalisée par un hypnopraticien, i.e., la flexibilité du discours et l'adaptabilité du praticien vis-à-vis du comportement ou de l'état du sujet.

## 3. Mesures psychologiques et psychophysiques

### 3.1 Questionnaires et échelles

#### *3.1.1 Evaluation de l'anxiété*

Pour évaluer l'anxiété des sujets, que ce soit en tant que trait de personnalité ou encore en tant qu'état à un moment précis (le jour de l'expérience) nous avons utilisé le questionnaire d'auto-évaluation State-Trait Anxiety Inventory (STAI – Forme Y) développé par Spielberger<sup>260</sup>. Cette évaluation de l'anxiété se présente sous la forme de deux questionnaires distincts. Spielberger a défini l'anxiété en tant que trait de personnalité comme étant une forme d'anxiété relativement stable au cours de la vie d'un individu et qui rend compte des capacités de ce dernier à surmonter des situations perçues comme menaçantes. L'anxiété d'état, correspond pour sa part à un état psychobiologique transitoire caractérisé par des pensées subjectives et conscientes ainsi que par

des émotions liées à la tension, l'appréhension et la nervosité dont l'intensité fluctuera dans le temps<sup>261</sup>. Ces questionnaires sont composés de 20 affirmations. L'individu qui y répondra devra choisir entre quatre propositions : de « non », « plutôt non », « plutôt oui » à « oui » pour le STAI – Etat et de « presque jamais », « parfois », « souvent » à « presque toujours » pour le STAI – Trait. Concernant la notation, elle se fait de 1 à 4 en fonction de la proposition cochée. Dépendamment de l'affirmation initiale, la notation varie. Par exemple, parmi les trois premières propositions du STAI – Etat on retrouve : « Je me sens calme » et « Je suis tendu(e), crispé(e) », alors que la première sera notée de 4 (« non ») à 1 (« oui »), la seconde le sera de 1 (« non ») à 4 (« oui »). Il en résulte un score par questionnaire compris entre 20 et 80. Un score élevé correspond à un haut niveau d'anxiété, de trait ou d'état. Nous avons utilisé une version française de ce questionnaire (Annexe1).

### *3.1.2 Evaluation de la suggestibilité*

Pour la première expérience, nous avons évalué la suggestibilité (non hypnotique) des sujets via l'échelle de Barber, développée par les psychologues Barber et Wilson en 1978<sup>262</sup>. Une personne lit à haute voix un texte où l'on retrouve 8 suggestions, le lecteur comptabilise les suggestions réussies (i.e., la personne testée a eu un comportement en lien avec la suggestion dans un délai imparti suivant l'énoncé). On obtient donc un score sur 8, plus le score est élevé, plus l'individu testé sera suggestible (Annexe 2).

Pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> expériences, c'est le test de Stanford (Forme A) qui fut utilisé. Les tests de Stanford (Forme A et C) sont utilisés couramment dans les recherches impliquant l'hypnose. Dans la forme A, on retrouve majoritairement des suggestions idéomotrices alors que dans la forme C, on retrouve surtout des suggestions faisant appel aux capacités imaginatives de la personne testée. L'évaluateur lit un texte, l'induction hypnotique est scriptée et dure environ 20 minutes. Suite à cela, 12 suggestions sont données et l'évaluateur score le comportement du sujet, il devra se munir d'un chronomètre pour vérifier que le comportement apparaît dans un certain délai après la suggestion. On obtient un score compris entre 1 et 12 ; 1 correspondant à des personnes très peu hypnotisables et 12 à des personnes hautement hypnotisables (Annexe 3).

### *3.2 Evaluation du score de douleur*

Pour évaluer la douleur, nous avons utilisé une échelle visuelle analogique (EVA). La personne évaluée fait face à une droite horizontale dont les extrémités sont labélisées « pas de douleur » et

« douleur maximale imaginable ». La personne déplace un curseur le long de cette droite en réponse à « Si vous deviez évaluer la douleur maximale que vous avez ressentie au cours de cette expérience sur cette échelle allant de « pas de douleur » (*déplacer le curseur à cette extrémité*) à, « douleur maximale imaginable », (*déplacer le curseur à l'autre extrémité*) où placeriez-vous le curseur ? ». L'évaluateur retourne l'échelle et relève le score de perception douloureuse dont la précision est à la première décimale. Le score se trouve entre 0 et 10, cela correspond à « pas de douleur » et « douleur maximale imaginable » respectivement. Voir **Figure 11**.

#### 4. Stimulations nociceptives

Nous avons utilisé une thermodé (QST.lab, Strasbourg, France) pour faire les stimulations. Cette sonde permet de faire des stimulations chaudes ou froides par le contact d'une surface métallique sur la peau d'un individu. Cet outil utilise l'effet Peltier pour atteindre des vitesses d'augmentation (ou de baisse) de températures élevées permettant une évaluation fiable des potentiels évoqués (au chaud ou au froid) ou encore une acquisition rapide des seuils de douleurs par exemple. L'effet Peltier découvert en 1834 par le physicien du même nom. Cet effet thermoélectrique, ce phénomène de déplacement de chaleur en présence d'un courant électrique se produit lorsque des matériaux conducteurs de natures différentes sont liés par des jonctions. L'une de ces jonctions se refroidit alors que l'autre se réchauffe. Cela repose sur le principe de transport d'entropie, en effet, en passant du matériau 1 au 2, les électrons perdent de l'entropie (= libération de chaleur) alors qu'il la regagne en passant de 2 à 1 (= absorption de chaleur), l'énergie est conservée. Nous avons utilisé deux tailles de sondes différentes : 1,2cm<sup>2</sup> pour les seuils et les potentiels évoqués de l'étude 1 puis 10cm<sup>2</sup> pour les études 2 et 3.

La sonde est connectée à un boîtier développé par QST.lab, celui-ci permet de sélectionner le type de stimulation (chaude ou froide), son intensité (de 0 à 60°C), sa durée, d'entrer des protocoles de stimulation afin d'automatiser les expériences (délai entre les stimulations par exemple).

Nous avons utilisé le protocole des limites pour mesurer les seuils de douleur. La température augmente d'1°C/s à partir d'une valeur basale (ici la température de la peau) jusqu'à la température que le sujet juge douloureuse. Pour le signaler, l'individu devra appuyer sur un bouton poussoir. La consigne est d'appuyer quand il cesse de ressentir la stimulation comme seulement chaude mais

comme étant douloureuse. Une fois qu'il a appuyé, la température de la sonde retourne à la température initiale. Dix rampes sont effectuées, le seuil relevé sera la moyenne de ces 10 essais. Les stimulations sont faites sur la partie intérieure du poignet.

Pour les potentiels évoqués, nous avons fait 20 stimulations à 60°C/500ms sur le dessus de la main. La vitesse de la sonde était réglée à 300°C/s pour chauffer et 200°C/s pour refroidir. Le protocole est expliqué en détail dans les méthodes de l'étude 1.

Concernant les stimulations froides, nous avons aussi utilisé la sonde la plus large, afin de pouvoir provoquer des douleurs liées aux stimulations froides, ce qui ne fonctionnait pas avec la plus petite sonde. Dans l'étude 2, nous avons fait des stimulations de 20 secondes espacées d'une minute. L'intensité des stimulations était déterminée en amont en appliquant différentes intensités de froid que l'on demandait au sujet d'évaluer via une EVA. Nous recherchions 3 intensités différentes, une froide mais non douloureuse, que les sujets notaient 0/10 ; une faiblement douloureuse, que les sujets notaient 2/10 et une moyennement douloureuse que les sujets notaient 4/10. Les personnes testées n'avaient pas connaissance des températures utilisées. Dans l'expérience 3, les sujets devaient poser leur main droite sur une plaque froide dont la température était réglée sur 10°C.

## 5. Acquisition des signaux physiologiques

### 5.1 Electroencéphalographie

#### 5.1.1 Hardware et software

Les signaux EEG ont été acquis à l'aide du Active Two AD-Box (Biosemi B.V., WG-Pllein 129, 1054SC, Amsterdam, Pays-Bas) couplé à un ruban à 32 électrodes actives. A l'inverse des électrodes passive, le signal est amplifié au niveau de l'électrode avant que les signaux soient envoyés au boîtier d'amplification AD-Box. Cela rend les signaux moins sensibles aux bruits électriques environnants (comme celui induit par les prises électriques – 50Hz en Europe). Les électrodes se clipsent à un bonnet Biosemi (taille M) pour assurer un bon maintien et un bon positionnement des électrodes, le contact entre les électrodes et le scalp se fait par du gel Signa Gel (Parker Laboratories Inc, Fairfield, NJ 07004, USA). Le dispositif utilisé respecte le système 10-20 (Figure 14). Ce système est largement utilisé dans la recherche car il permet une bonne reproductibilité des résultats. Cette appellation 10-20 correspond à la distance entre deux électrodes adjacentes, qui sera de 10 ou 20%

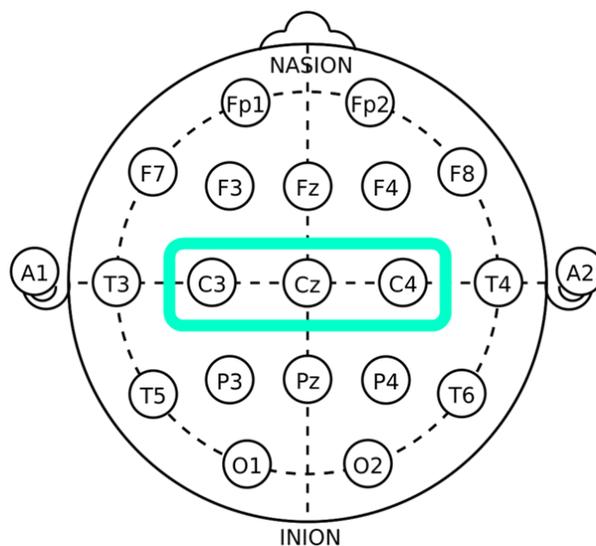
la distance entre l'avant (nasion) et l'arrière du scalp (inion) et entre la partie gauche et droite. L'emplacement des électrodes correspond à des zones définies du cortex. Ainsi, les lettres F, T, C, P, O correspondent aux cortex frontal, temporal, central, pariétal et occipital respectivement. FC correspond à fronto-central, les électrodes Fz, Cz, Pz sont sur la ligne médiane. Les électrodes paires sont à droite alors que les électrodes impaires se trouvent à gauche. Les électrodes de terre (Common Mode Sense – CMS ; Driven Right Leg - DRL) sont localisées entre C3-Cz et Cz-C4 respectivement. CMS est une électrode active alors que DRL est passive. Elles forment une boucle qui permet de ramener le potentiel électrique moyen d'un sujet au plus près du voltage de référence du boîtier afin de limiter les différences interindividuelles. L'électrode de référence sélectionnée est par défaut la CMS, il est possible d'en choisir une autre (ou une combinaison d'électrodes) dans les paramètres du logiciel d'acquisition. Cependant, ce choix n'est que visuel car ce sont les signaux bruts qui sont enregistrés par le dispositif Biosemi. La fréquence d'échantillonnage est de 2048Hz par défaut. Les données EEG sont monitorées tout du long de l'expérience grâce au logiciel d'acquisition ActiView version 8.0 (Biosemi B.V., WG-Plein 129, 1054SC, Amsterdam, Pays-Bas). Les fichiers obtenus sont au format BDF, l'encodage est en 24bit.

### *5.1.2 Traitement du signal*

Avant analyse, la fréquence d'échantillonnage des fichiers EEG est réduite à 512Hz grâce aux applications mise à disposition par Biosemi (ActiTools, un logiciel permettent de tronquer, décimer, convertir ou encore de fusionner les fichiers par exemple, son utilisation nécessite d'avoir au préalable installé le moteur LabView (National Instruments corp). Cette fréquence d'échantillonnage permet d'avoir des fichiers plus légers et dont la résolution permet toujours d'analyser les potentiels évoqués. Les fichiers sont ensuite convertis au format EDF (European Data File), puis ouvertes dans le logiciel d'analyses EEG/MEG Cartool<sup>263</sup>. Les données sont nettoyées avec un filtre Notch pour retirer la bande de fréquence 50Hz contaminées par le bruit électrique environnant. Puis un filtre coupe bande (passe-haut à 0,1Hz et passe-bas à 80Hz). C'est-à-dire que nous conservons uniquement les fréquences comprises entre 0,1 et 80Hz (moins le 50Hz). En effet les signaux inférieurs à 0,1 Hz sont contaminés par d'autres signaux physiologiques comme le rythme cardiaque ou encore la respiration ; au-delà de 80Hz, les données EEG sont mêlées à l'activité musculaire. Afin d'analyser les potentiels évoqués, le fichier est découpé autour des

triggers correspondant aux stimulations. Il en résulte 20 fichiers de 1500ms, 500ms avant le trigger et 1000ms après. Chacun d'eux est vérifié individuellement, seuls les essais sans artéfact et où un potentiel évoqué est visible sont conservés. Les potentiels évoqués sont visibles aux électrodes Cz, C3 et C4 (voir Figure 14 pour la localisation) car se sont celles-ci qui reflètent l'activité des cortex sensoriels primaires. Les artéfacts liés aux clignements des yeux sont contrôlés via les électrodes Fp1 et Fp2, situées juste au-dessus du front et donc très sensibles à ce type de contaminations. Pour qu'un sujet soit inclus dans les analyses statistiques, au moins deux potentiels évoqués devaient être présent dans chaque condition, car les fichiers sont ensuite moyennés. Ainsi, seuls 22 sujets sur 60 ont été gardés pour les analyses statistiques en raison d'un nombre important d'artéfacts de mouvements (oculo-moteurs principalement) en VR.

**Figure 14:** Représentation de l'emplacement des électrodes, respectant le système 10-20. Sont mises en évidence les électrodes permettant d'enregistrer les potentiels évoqués à la douleur.



## 5.2 Rythme cardiaque

Le rythme cardiaque (battement/min) a été enregistré par le capteur ECG100C BIOPAC à 3 électrodes couplé à un boîtier d'acquisition MP150 de la même marque (BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA) pour les expériences 1 et 2. La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 500Hz afin d'avoir des fichiers légers et dont la résolution permet de faire des analyses de variabilité du rythme cardiaque (HRV) fiables <sup>264</sup>. Les électrodes utilisées sont à usage unique. Lors de la première expérience, nous avons utilisé des électrodes BIOPAC (référence : EL503). Le

même gel que cité précédemment est utilisé pour faire contact. Par la suite, nous avons utilisé des électrodes ayant déjà du gel. L'acquisition ne s'est pas faite avec le logiciel BIOPAC (Acqknowledge), mais avec une interface développée par un ingénieur (Laurent Goffin) travaillant au laboratoire ICUBE (Strasbourg). Cette interface nous a permis de synchroniser précisément les fichiers BIOPAC aux fichiers EEG Biosemi via les triggers. Cette application génère autant de fichiers \*.bin par seconde que la fréquence d'échantillonnage le stipule (en l'occurrence 500/s). Pour l'expérience 3, nous avons utilisé le boîtier Biosemi, l'enregistrement du rythme cardiaque se faisait via 2 électrodes externes. La fréquence d'échantillonnage était de 2048Hz initialement, mais les signaux ont été rééchantillonnés à 512Hz. Le traitement des données ECG se déroule comme suit : on applique un filtre Butterworth passe-haut de 5<sup>ème</sup> ordre puis on retire le 50Hz également. Les ondes R sont détectées manuellement avec le logiciel Clampfit (Molecular Devices, LLC. 3860 N First Street ; San Jose, CA 95134), les intervalles R-R sont relevés. Les artéfacts électriques et de mouvements sont retirés manuellement si plus de 30% du signal est contaminé par ces bruits alors le sujet est écarté des analyses. Les analyses de HRV nécessitent des périodes sans artéfacts car ces valeurs y sont très sensibles. Nous avons extrait le pNN50 (i.e., le pourcentage de battements séparés par plus de 50ms), la RMSSD (Root Mean Square of successive differences, i.e., la racine carrée de la somme des différences d'intervalles successifs) ainsi que les basses (LF ; 0,04 – 0,15Hz) et hautes fréquences (HF ; 0,15 – 0,4Hz) et leur ratio (LF/HF).

### 5.3 Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire (cycle/min) a été acquise via un capteur BIOPAC (TSD202A) couplé au MP150. Puis par capteur de température HP (référence : Agilent 21078A). Ce sont tous deux des capteurs permettant de mesurer la température de l'air inspiré et expiré. L'analyse du signal s'est faite par une simple détection de pic sur avec le logiciel Clampfit.

### 5.4 Activité électrodermale

Le capteur BIOPAC permettant de mesurer l'EDA était un TSD203 couplé à l'unité MP150, il possède deux électrodes, l'une est fixée sur l'index, l'autre sur le majeur de la main droite (les stimulations nociceptives étant effectuées du côté gauche). Nous avons utilisé le capteur EDA de Biosemi pour l'expérience 3 (<https://www.biosemi.com/accessoires.htm>). Le traitement de ce signal passe par l'application d'un filtre à réponse impulsionnelle finie (FIR filter) de 3<sup>ème</sup> ordre afin d'enlever le bruit.

L'amplitude des pics EDA est estimée en fonction d'une moyenne de la ligne de base, quant au nombre de pics non spécifiques à la stimulation, il est déterminé par une détection de pics dont l'amplitude est supérieure à 2 fois le bruit.

## Résultats

### Etude 1 : Effet d'HypnoVR sur les seuils de douleur et la modulation des paramètres autonomes

Cette étude avait pour objectif primaire de tester le potentiel effet antalgique d'HypnoVR sur les seuils de douleur au chaud. 60 sujets ont été recruté pour cette étude. Chaque sujet était son propre contrôle, c'est-à-dire qu'il passait l'expérience un fois sans et une fois avec l'application d'hypnose en réalité virtuelle. Pour s'affranchir d'un éventuel effet d'ordre (sans *versus* avec VR), la moitié de notre échantillon a commencé l'expérience par la période contrôle et l'autre moitié par la VR. Aucun effet d'ordre n'a été trouvé.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- Augmentation des seuils de douleur en VR d'environ 0,7°C
- Pas de modification en VR du rythme cardiaque moyen ni des paramètres de variabilité du rythme cardiaque mesurés (pNN50 et RMSSD). Mais nous avons observé une augmentation du score de l'Analgésia Nociception Index en VR d'environ 5 points sur 100.
- Baisse de la fréquence respiratoire moyenne de 23% en VR.
- Baisse du nombre de pic non-spécifiques à la stimulation nociceptive en VR (i.e., augmentation transitoire de la conductance de la peau sans lien avec la stimulation douloureuse)

Cette première étude s'est déroulée au cours de ma première année de thèse. L'article tel qu'il est présenté ci-après est la version envoyée au *Journal of Medical and Internet Research* (JMIR). Nous avons déjà eu un retour du comité de lecture. A l'heure où j'écris ces lignes, nous n'avons pas encore reçu leur avis définitif. Il faut donc prendre en considération que ceci n'est peut-être pas la version finale de l'article portant sur cette étude.

Effect of virtual reality hypnosis on pain threshold, neurophysiological and autonomic biomarkers  
in healthy volunteers: a prospective randomized cross-over study.

**Authors**

Claire Terzulli, MSc<sup>1,3#</sup>, Meggane Melchior, PhD<sup>1#</sup>, Laurent Goffin, MSc<sup>2</sup>, Sylvain Faisan, PhD<sup>2</sup>,  
Coralie Giancesini, PhD<sup>3</sup>, Denis Graff, MD<sup>3,4</sup>, André Dufour, PhD<sup>5</sup>, Edouard Laroche, PhD<sup>2#</sup>, Chloé  
Chauvin, MD<sup>3,6#</sup>, Pierrick Poisbeau, PhD<sup>1#\*</sup>

Equal first and senior author (#).

**Affiliations**

<sup>1</sup> Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche  
Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg France.

<sup>2</sup> ICube Laboratory, University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> HypnoVR, Strasbourg France

<sup>4</sup> Anesthesiology, Clinique Rhéna, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, Centre National de la Recherche  
Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>6</sup> Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

**Corresponding author: (\*)** Prof Pierrick Poisbeau, Institute of Cellular and Integrative  
Neurosciences (INCI CNRS UPR-3212), 8 Allée du Général Rouvillois, 67084 Strasbourg  
France. Phone: (+33) 662710070 / email: poisbeau@unistra.fr

## Abstract

**Background:** Virtual reality hypnosis (VRH) is a promising tool to reduce pain. However, the benefits of VRH on pain perception and on the physiological expression of pain still require further investigation.

**Objective:** In this study, we characterized the effects of VRH on heat pain threshold among adult healthy volunteers while monitoring several physiological and autonomic functions.

**Methods:** 60 healthy volunteers were prospectively included to receive nociceptive stimulations. The first set of thermal stimuli consisted of 20 stimulations at 60°C (duration: 500ms) to trigger contact heat evoked potentials (CHEPs). The second set of thermal stimuli consisted of ramps (1°C/sec) to determine heat pain threshold of the participants. Electrocardiogram, skin conductance responses, respiration rate as well as the analgesia nociception index were also recorded throughout the experiment.

**Results:** Data from 58 participants were analyzed. There was a small but significant increase in pain threshold in VRH compared to the control condition ( $49.45 \pm 1.87$  °C in control vs.  $50.19 \pm 1.98$  °C in VRH;  $p < 0.001$ , Wilcoxon matched-pairs signed ranks; Cohen's  $d = 0.38$ ). No significant effect of VRH on CHEPs and heart rate variability parameters was observed (all;  $p > 0.5$ ). During VRH, subjects exhibited a clear reduction in their autonomic sympathetic tone as shown by the low number of non-specific skin conductance peak responses ( $p = 0.0007$ , 2-way ANOVA) and by the analgesia nociception index increase ( $p = 0.0005$ ; paired t-test).

**Conclusions:** The results obtained in this study support the idea that VRH administration is effective at increasing heat pain thresholds and impacts autonomic functions for healthy volunteers. As a non-pharmacological intervention, VRH has beneficial action on acute experimental heat pain. This beneficial action will need to be evaluated for the treatment of other types of pain including chronic pain.

**Key words:** virtual reality; hypnosis; pain; analgesia; autonomic changes; thermal pain

## Introduction

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience essential to the survival of living beings but whose usefulness is lost if it becomes chronic (duration > 3 months) [1]. For this reason, chronic pain is classified as a disease by the World Health Organization (ICD-11) [2]. Chronic pain is a heavy burden as it is associated with several comorbidities ranging from emotional disturbances to severe psychosocial disorders. Furthermore, pharmacological treatments of chronic pain are often unsatisfactory, which reinforces the recommendations from pain societies across the world to suggest non-pharmacological interventions as an adjunct modality for pain management. Several of them have already proven some efficacy in addressing various pain states as, for example (but not restricted to), modulation of attention, hypnosis, musicotherapy or physical exercises [3-6]. The development of digital tools, such as virtual reality (VR) portable systems, represents a unique opportunity for the treatment of pain as these tools can combine several of these non-pharmacological treatments/methods in easy-to-use e-health solutions.

Fully immersive VR-headsets isolate users from the "real world" and move them into an enjoyable alternative three-dimensional virtual world. If well executed, VR environments have the capability to reduce pain as demonstrated by the pioneering work from Hoffman and collaborators [7] and recently reviewed by Chuan et al. [8]. The specific mechanisms underlying this analgesic action are not fully understood but are likely to involve several neural functions and in particular pathways originating from the opioidergic-sensitive frontal cortex area, modulating attentional processes [6]. These projections innervate several subcortical structures known to shape the emotional responses (e.g., the amygdala) and recruit the descending inhibitory control to limit sensorispinal nociceptive integration. In line with this, distraction-oriented tasks lead to the activation of the amygdala that is directly correlated with a reduction of pain scores [9]. In one of the rare imaging study available [10], it appears that the activation of pain processing structures (anterior cingulate cortex, somatosensory cortex S1, insula, thalamus) is significantly reduced by VR, which likely explains the observed reduction in pain scores, after experimental noxious heat stimulations [10]. Based on these results and structures whose activity is reduced, it can be hypothesized that several components (i.e. sensory-discriminative, affective-emotional, and cognitive) are modulated by VR. It is likely that other pathways and analgesic mechanisms remain to be discovered to explain the observed effects

on pain responses. Apart from modulation of the cortical nociceptive processing giving rise to the sensation of pain and its emotional value, pain motor response may also be modulated in their somatic (conscious) or autonomic components. Because autonomic motor responses are less sensitive to subjective cues, they are often used in combination to other evaluation pain scales relying on subject impressions. The underlying mechanisms of VR action seem even more complex with the latest VR devices that often combines distracting visual cues with analgesia-promoting auditory sensory stimulations ranging from passive listening of music to hypnotic suggestions [3, 4, 11]. Altogether, VR is likely to be an interesting tool to reduce pain and its unpleasantness.

In this study, we used Virtual Reality Hypnosis (VRH), which combines the computer-generated immersive environment of VR with a hypnotic script [12]. Similarly, to classical hypnosis treatments, the VRH scheme used here consists of an “induction period” (usually an invitation to focus one’s attention), a “dissociation” period (separation between the mental and the environment) followed by suggestions of pain reduction, analgesia. While the beneficial effect of hypnosis on pain has been previously demonstrated [8, 13], only a few studies have investigated VRH effects on pain levels [14-17]. Here, we used nociceptive heat stimulations triggered by the ultrafast thermode (TCS-II, QST-Lab, Strasbourg; 300°C/s) to evaluate the effects of VRH (HypnoVR®, Lampertheim, France) on pain threshold and on contact heat-evoked potentials (CHEPs). Our hypothesis is that this VRH device, combining VR and hypnotic suggestions increases pain thresholds, an effect which can possibly be predicted by cortical electrophysiological signatures and autonomic monitoring. Thus, secondary objectives consisted of analyzing VRH-associated changes of several physiological biomarkers such as heart rate and heart rate variability, analgesia nociception index, respiratory rate, and skin conductance responses with and without VRH.

## Methods

### Participants

After ethic review board approval (CPP OUEST IV-Nantes, approval date 28/03/2019; ANSM French Ministry of Health, information date 07/05/2019) and signed written informed consent, 60 adult participants were included (32 females and 28 males). They had to be affiliated to the French social security system, and could not participate if they had unbalanced epilepsy, psychotic disorders, depression, hearing and/or visual impairments preventing the use of VRH or if they had chronic diseases that may influence pain perception (e.g., chronic pain, diabetes); or were participating in another clinical study, were unable to provide informed consent or refused to participate. Female subjects could not participate if they were pregnant or breastfeeding.

### Study design

This was an open, single center, comparative, crossover study. Each participant performed the experiment in VRH and control (CTRL, i.e., without VRH) conditions. To limit a potential order effect, time of VRH application was randomly counterbalanced across subjects. At the time of inclusion, suggestibility was assessed using the standardized Barber scale test [18], and the anxiety trait was assessed using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) self-administered questionnaire [19]. During the experiment, subjects were exposed to the different thermal stimulation protocols, during control (CTRL) or VRH condition. Cardiac frequency, respiration rate, electrodermal conduction, and analgesia nociception index (ANI®, MDoloris, France) were recorded throughout all experiments. Occurrence of adverse events were recorded.

### Virtual reality Hypnosis

For the experiment, the VR headset was an Oculus Rift (resolution: 1080 x 1200 pixels per eye; field of view: 110°; frame rate: 90Hz) coupled to a laptop computer (Asus GL502VS managed by an Intel®Core™ i7-6700HQ processor at 2.6GHz; RAM: 16GB; graphics card: Nvidia GeForce GTX 1070; Windows 10 64-bit). The sound was delivered by the Oculus Rift headset.

The virtual reality application used was HypnoVR® (Lampertheim, France), coupling a three-dimensional immersive and dynamic visual scenery (walking on a beach or scuba-diving) with a

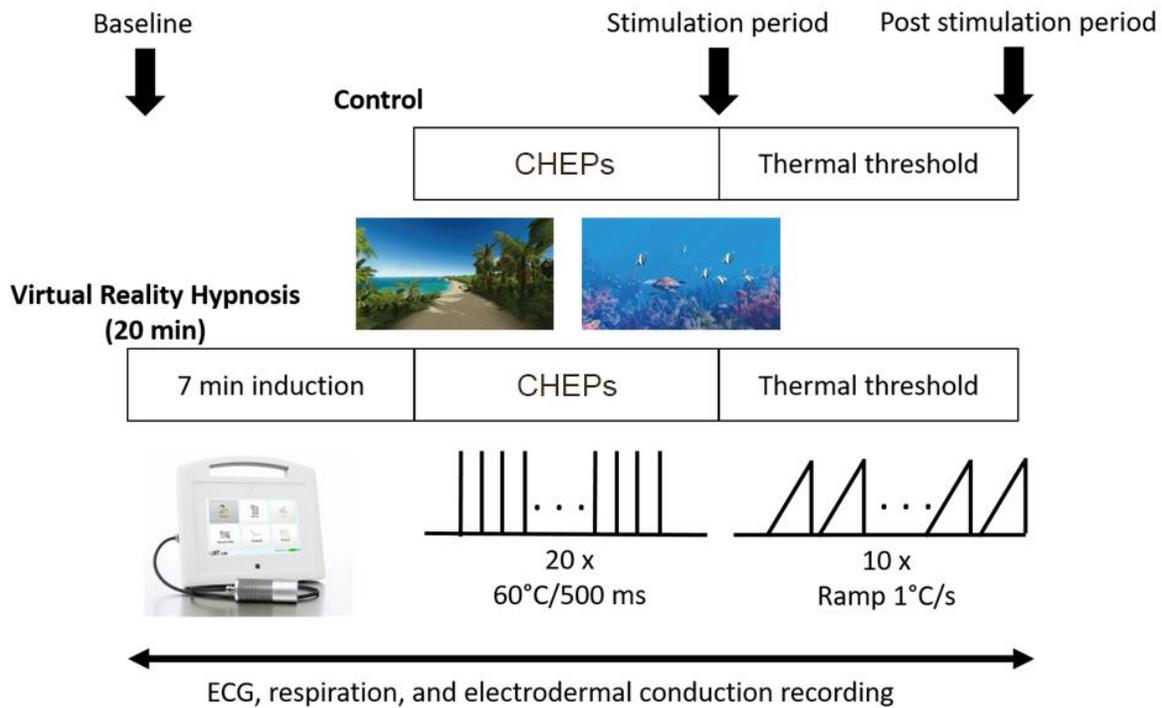
standardized pre-recorded hypnotic script (including relaxing and analgesic suggestions available in several languages) as well as musical background following music-therapy principles. The hypnotic script was the same for all environmental scenarios. The musical piece followed a U-shape sequence so that, together with visual experiences, it progressively helped the subjects to reach a state of cardiac coherence [20]. Participants were given the opportunity to choose between those two preferred visual sceneries, male or female voice for hypnotic suggestions and musical background among three melodies. The VRH session lasted 20 minutes. The firsts three minutes correspond to the “induction period”, a sequence aiming to focus patient’s attention with deep breathing exercises. This was followed by well-being and pain relief suggestions (including changing pain sensations into something else, reduction in pain, optimization of well-being, changes in focus attention away from pain and increased ability to ignore pain). The session ended with a 2 minutes sequence leading the subject back to a normal conscious state.

#### Thermal stimuli and Experimental protocol

Thermal hot stimuli were applied with a thermal stimulator (TCS II, QST.Lab, Strasbourg, France) following the general scheme indicated in figure 1. The thermode was placed on the dorsal surface of the non-dominant hand. The first stimulation session was used to evaluate CHEPS and consisted of 20 transient stimulations at 60°C/500ms. The temperature increase rate was set at 300°C/s and decrease rate at 200°C/s. Baseline temperature was set at 30°C. To avoid an increased sensibility of the stimulated area, the thermode was moved from one contact field stimulation to another (always on the dorsal part of the non-dominant hand).

**Figure 1:** Overview of the experimental protocol indicating 3 periods: the VRH induction, the stimulation protocols with acute heat stimulations (for CHEPs acquisition) and temperature ramps (for pain threshold determination). Arrows indicate the period of analyses of autonomic parameters.

Two representative images of the virtual environment proposed to patients are shown. Abbreviations: CHEPs = contact heat evoked potentials.



This session was followed by a second stimulation session used to evaluate heat pain thresholds. It was performed using the limit method with 10 ascending ramps. Temperature increased at a speed of 1°C/s, from skin temperature (measured before the first ramp) to a temperature that volunteers considered as painful. Volunteers were given the instruction to stop the temperature increments with a push button when they felt that the stimulation was becoming painful. The pain threshold was assessed by averaging 10 trials. To take into account inter-individual differences in skin temperature, absolute pain threshold was measured as well as the difference between the skin temperature (measured just before the first ramp) and the absolute value of the threshold (= delta temperature). All subjects were submitted to the hot stimulation sequence, allowing to measure CHEPs and pain thresholds, with and without VRH. Stimuli occurred after a few minutes (maximum 7 minutes) of rest.

## Physiological data

Cortical CHEPs (from EEG data) were recorded using an Active Two AD-Box coupled with a 32 active electrodes cap respecting the 10/20 system (Biosemi, Amsterdam, Netherlands). Ground electrodes (CMS and DRL) were located between C3-Cz and between Cz-C4 respectively. Sampling frequency was set at 2048 Hz. EEG data was collected and monitored throughout the recording with Actview version 8.0 (BioSemi B.V., WG-Plein 129, 1054SC Amsterdam, Netherlands). Raw data was pre-processed (offline) with Cartool software [21] with the help of a 50Hz notch filter combined to 0.1 Hz high- and 80 Hz low pass filter. Then, the EEG file was segmented into discrete single-trial epochs, 1500ms long with 500ms baseline before stimulus onset and 1000ms post-stimulus period. Successful trials were averaged for each subject. Movement and eye-blink artefacts were removed manually. Data was checked individually for flat or noisy periods with Cartool software before further analysis.

Physiological parameters were recorded with a BIOPAC MP150 (BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA). The electrocardiogram (ECG, beats/min) was measured with a BIOPAC ECG100C. The breathing rate (cycles/min) was measured by a thermistor which measured the difference in temperature between inhaled and exhaled air (BIOPAC TSD202F). Skin conductance responses (SCR) were measured from the extremities of the index and middle fingers of the dominant hand (BIOPAC TSD203). Acquisition was performed through a home-made software collecting and synchronizing data from BIOSEMI and BIOPAC acquisition equipment. Sampling rate was set at 500Hz for BIOPAC signals. Pre-processing of ECG included 5<sup>th</sup> order Butterworth low pass filter of 0.5 Hz, and 50Hz Notch filter. The detection of R-R peak intervals allowed to extract pNN50 (Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms) and the root mean square of successive RR interval differences (RMSSD) was calculated. A 3<sup>rd</sup> order FIR Filter was applied to remove electrical noise for SCR. A simple pic detection was performed for respiration data with no additional data treatment. ANI scores were calculated by the mDoloris monitor (MetroDoloris, Lille, France) following a method previously published [22].

ECG, respiration, and SCR (all synchronized within one file) were epoched in 1-minute length file. Epoched data were analyzed with Clampfit (Molecular Devices, LLC. 3860 N First Street, San Jose, CA 95134, United States) and Python 3.8 (especially the Neurokit library [23]).

### Data collection

Data was prospectively collected using an audit form set up for the study. All the personal identifying information was removed from the database in accordance with regulations prescribed by the French data protection authority *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL n° 2213128). Collected data included the demographic characteristics (age, sex, education level) and if the participants had previously experienced motion sickness, as it might be a risk factor for nausea during VRH.

### Statistical analysis

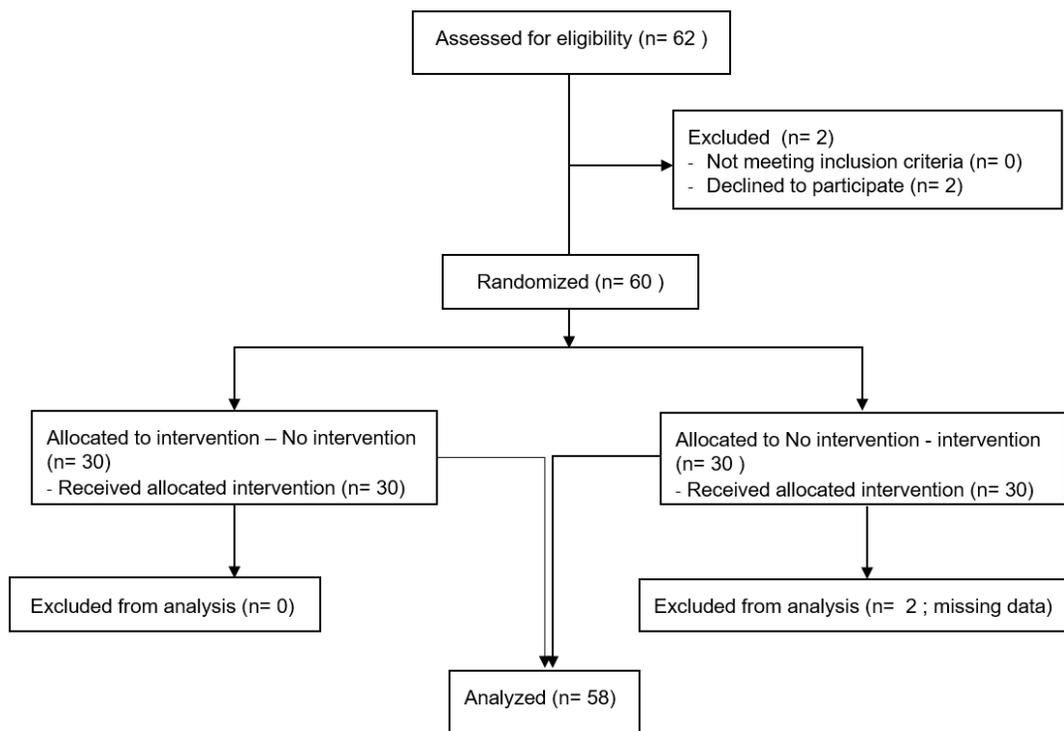
Results are expressed as mean  $\pm$  SD. The statistical analyses included a descriptive section and an analytical section. All the statistical analyses were made with Prism Graphpad (version 6). The significance level was set at alpha = 0.05 for all analyses. Normality of the distributions was tested using the Shapiro–Wilk normality test. Differences between male and female subjects in baseline characteristics were analyzed using Mann-Whitney test, unpaired t-test or Fisher exact test, whenever applicable. Cohen'd, which specifically measures the effect size of the difference between two means, was calculated  $d = (\text{mean } 1 - \text{mean } 2) / \text{pooled standard deviation for both groups}$ ; thresholds of 0.3; 0.5 and 0.8 were considered as small, medium and large effect size respectively. Differences in thermal sensitivity between CTRL and VRH conditions were assessed using Wilcoxon matched-pairs ranked test. CHEPs were analyzed with Student's t-test for paired data and with two-way ANOVA followed by post-hoc test of Tuckey. Heart rate, respiration rate, and skin conductance data were analyzed with a two-way ANOVA and Dunn-Sidak correction for multiple comparison post-hoc test. Statistical significance of the heart rate variability parameters PNN50, RMSSD was assessed using Wilcoxon matched-pairs ranked test. ANI was analyzed with a paired t-test. To assess the effect of the VRH, results were compared with the control condition. Note that the number of analyzed subjects (N) varies across the study because of unexpected and random

electrical artifacts appearing sometimes in the period of interests (i.e. around the trigger time). In this case, we only kept uncontaminated signals to perform the analysis for a given subject.

## Results

A total of 60 participants fulfilled the inclusion criteria and were included in the study. Two participants (1 male and 1 female) were excluded for incomplete data. Thus 58 participants were included in the final analysis (Figure 2), 27 males and 31 females. Mean age was 30 years and ranged from 19 to 56 years (Table 1). In this study, we did not notice any significant age or sex correlations with pain threshold measures, CHEPS or autonomic parameters.

**Figure 2:** Flow diagram of screened, randomized, and excluded participants.



**Table 1:** Patients characteristics. STAI = State-Trait Anxiety Inventory; ns = non-significant. <sup>1</sup>Mann-Whitney test; <sup>2</sup>Unpaired t-test; <sup>3</sup>Fisher exact test. \* = p < .05; \*\* = p < .01

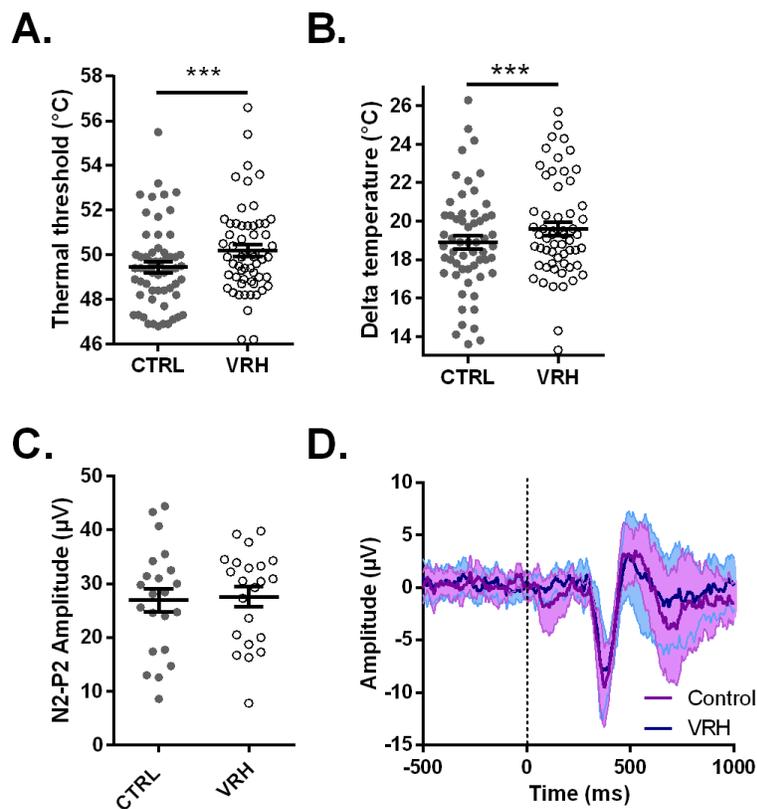
	Total (n=58)	Range (Total)	Female (n = 31)	Male (n = 27)	Statistics males vs females
Age (years; mean $\pm$ SD)	30 $\pm$ 9.4	19 – 56	31 $\pm$ 10.4	29 $\pm$ 8.1	ns p= 0,66 <sup>(1)</sup>
Education (year postbac; mean $\pm$ SD)	4.3 $\pm$ 2.3	1 – 8	3.8 $\pm$ 2.6	4.8 $\pm$ 1.9	ns p= 0,08 <sup>(1)</sup>
STAI (score /80; mean $\pm$ SD)	37.8 $\pm$ 9.2	23 – 60	39.9 $\pm$ 8.6	35.3 $\pm$ 9.4	* p= 0,03 <sup>(1)</sup>
Barber (score/8; mean $\pm$ SD)	3.2 $\pm$ 1.6	0 – 7	3.3 $\pm$ 1.6	3.1 $\pm$ 1.6	ns p = 0,65 <sup>(2)</sup>
Travel sickness history (n)	18	NA	15	3	** p = 0,004 <sup>(3)</sup>
Body Mass Index	22.5 $\pm$ 7.0	18 – 32.4	21.9 $\pm$ 2.7	23.2 $\pm$ 3.3	ns p =0.13 <sup>(1)</sup>

Most subjects (69 %) did not previously suffer from travel sickness. The barber suggestibility scores ranged from 0 to 7 out of 8, with a mean of 3.0 ( $\pm$  1.6). Male and female subjects had similar barber suggestibility scores with respect to demographic characteristics and baseline measured variables, except for the STAI score and for history of motion sickness which were slightly higher in female subjects. No other adverse events were reported by any subject during the study.

#### Virtual reality hypnosis effect on pain thresholds and pain evoked potentials

As illustrated in Figure 3A and B, we observed significant higher mean temperature thresholds ( $49.45 \pm 1.87$  °C in CTRL and  $50.19 \pm 1.98$  °C in VRH, Wilcoxon matched-pairs signed ranks test  $P < 0.001$ ,  $n = 58$ ) and delta temperature differences (delta temperature;  $18.91 \pm 2.65$  °C in CTRL and  $19.59 \pm 2.58$  °C in VRH, Wilcoxon matched-pairs signed ranks test  $P < 0.001$ ,  $n = 58$ ) in VRH compared to control condition. The mean absolute difference between CTRL and VRH conditions was of 0.74 °C (95% CI: 0.43 to 1.06), and the mean difference in delta temperatures was of 0.68 °C (95% CI: 0.28 to 1.08). Cohen's d calculation yielded a small effect size value of 0.384.

Figure 3: Effect of virtual reality hypnosis on pain thresholds and somatosensory event-related potentials. A. Mean ( $\pm$  SD) absolute temperature before and after virtual reality hypnosis ( $n = 58$ ). B. Mean ( $\pm$  SD) delta temperature (i.e. the difference between temperature threshold and skin temperature) in both conditions ( $n = 58$ ). C. Evolution of the mean ( $\pm$  SD) amplitude of N2-P2 (in  $\mu$ V) between control and VRH conditions ( $n = 22$ ). D. Superimposed mean traces of CHEPs obtain during VRH and without VRH, represented with their respective Standard Deviation. \*\*\* =  $p < 0.001$  Wilcoxon matched-pairs rank test.

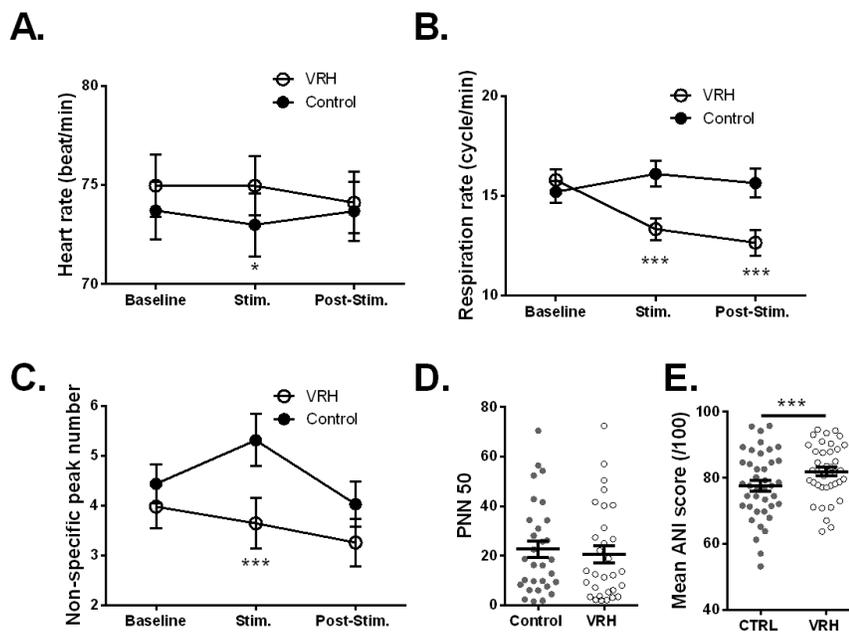


We then measured CHEPs during CTRL and VRH conditions. Mean epoch traces for all subjects with more than two successful trials in both conditions were kept in the analysis and are shown in figure 3D (mean  $\pm$  SD successful trials:  $3,5 \pm 1,8$ ; Min: 2; Max: 8). Mean N2-P2 amplitude was of  $26.9 \pm 9.92 \mu$ V and of  $27.6 \pm 8.66 \mu$ V in CTRL and VRH condition, respectively (Figure 3C). No significant difference in N2-P2 amplitude between these conditions was found (mean of differences = 0.67; 95% CI = -1.59 to 2.94;  $t = 0.62$ ;  $df = 21$ ;  $p = 0.54$ ,  $n = 22$ ).

## Virtual reality modulation of pain-induced physiological changes

Mean values for heart rate, respiration rate, non-specific skin conductance response (non-specific SCR), heart rate variability parameters (i.e., PNN50, RMSSD and Analgesia Nociception Index – ANI-) are shown in Figure 4 in various conditions.

**Figure 4: Effect on virtual reality hypnosis (VRH) on autonomic parameters (mean  $\pm$  SD).** Mean heart rate (A), respiration rate (B) and non-specific skin conductance peaks (C) at baseline, during stimulation (Stim.; i.e. between CHEPs stimulations and ramps) and after the last stimulation (Post-Stim.) for control and VRH conditions. D. PNN50 comparison between CTRL and VRH conditions. E. Analgesia nociception index for both conditions. Statistical code: (\*)  $p < 0.1$ , (\*\*\*)  $p < 0,001$  with Sidak multiple comparison test for panel A to C; (\*\*\*)  $p < 0.001$  with paired t-test (panel E).



The mean heart rate remained globally stable during the entire protocol, which is divided into a baseline period, a period corresponding to the intervals between the stimulation protocols and a period occurring after the stimulation protocols. No difference were observed between the CTRL and VRH conditions for each period (Figure 4A; Two-way ANOVA, time  $\times$  condition,  $F_{(2, 102)} = 1.31$ ,  $p = 0.27$ ;  $n = 52$ ). Respiration rate was similar at baseline for both conditions. No change in the respiratory rate was observed during the three phases of the analysis for the CTRL group, but a

significant decrease in this rate was observed in the VRH condition during the stimulation period and shortly after, at the end of the recording period (Figure 4B; Two-way ANOVA, time x condition,  $F_{(2,74)} = 13.71$ ,  $p < 0.0001$ ,  $n = 38$ ). As for the other parameters, SCR was similar at baseline for both conditions, but the number of non-specific peaks increased during the stimulation period in CTRL conditions. This increase was not observed in the VRH conditions and mean values remained stable (Figure 4C; Two-way ANOVA, condition,  $F_{(1,38)} = 13.74$ ,  $p = 0,0007$ ,  $n = 39$ ). Mean value for the heart rate variability parameter PNN50 remained similar in VRH and CTRL conditions (Figure 4D; Wilcoxon matched-pairs signed ranks test  $P = 0.12$ ,  $n = 40$ ). No change in RMSSD, has been observed (Wilcoxon test,  $p = 0.96$ ,  $n = 40$ ; CTRL =  $36.81 \pm 24.32$ ; VRH =  $37.25 \pm 20.56$ ). This was not the case for ANI mean values, which significantly increased in the VRH conditions compared to CTRL (Figure 4F; paired t-test;  $t = 3.76$ ;  $df = 39$ :  $p = 0.0005$ ,  $n = 40$ ). Interestingly, ANI score is calculated by using the ratio between low frequency parasympathetic and high frequency sympathetic frequency powers. This parameter has been shown to be more sensitive in pain states and discomfort [20].

## Discussion

This study investigated the effect of VRH on pain thresholds and CHEPs in response to heat stimuli in healthy adult male and female volunteers. Changes in several physiological parameters were also monitored during the stimulation protocol. We found that VRH increased heat pain threshold, reduced mean respiratory rate during the VRH session and increased the ratio between parasympathetic/sympathetic tone, as seen by the stability of SCR and the increase in ANI score.

Our findings are consistent with a recently published study, in which the authors measured the effect of VR on heat-pain tolerance limits [24]. They tested two VR conditions, (i) an immersive one where the viewer could experience a 360° video and audio immersion, and (ii) a non-immersive one with audio and 2D video only. They showed an increase in pain tolerance threshold in both conditions which was higher with the immersive VR (around 1 °C). The effect size on pain threshold for our study and this work by Colloca et al. was small and of similar amplitude (Cohen's  $d = 0.384$  and Cohen's  $d = 0.321$  respectively). In addition, another study showed a decrease in worst pain intensity and pain unpleasantness following VR, in response to thermal stimulation of the foot [25].

Interestingly, the increase in pain threshold that was reported by healthy volunteers in this study was not associated with changes in CHEPs amplitude. The CHEPs are a result from the activation of different cortical structures, including the somatosensory, insular and cingulate cortices [26], but are also modulated by attentional processes and stimulus salience [27]. This likely suggests that the cortical processing of the heat stimulus was not modulated by VRH. One possible explanation is that VRH did not sufficiently distract the subject's attention to affect CHEPs amplitude. However, VRH might still impact the activity of sub-cortical structures involved in the modulation of pain and in its perception as a negative emotion [6, 28, 29]. This working hypothesis is in line with a recent study showing that active VR (e.g. a game) but not passive VR (e.g. a movie) decreases brain activity following painful electrical stimuli, which was associated with a reduction in the experience of pain [30]. In this study, the authors did not observe any effect of VRH on pain scores despite a significant difference in heat pain threshold. Associating the measurement of pain sensation with brain imaging could provide further information on the mechanisms behind VRH effects on pain. VR (but not VRH) effects were investigated in one study using fMRI brain scans, in which reductions in the activity of key structures of the pain matrix were observed [10].

Taking advantage of the simultaneous recording of some physiological parameters under VRH, we could observe significant changes of some signals even though nociceptive stimulations were of short duration. We observed a decrease in respiration rate and in skin conductance response in VRH compared to CTRL condition, which confirmed the efficiency of VRH script to promote relaxation and a possible decreased anxiety level known to reduce pain [31]. SCR peaks, likely reflecting sympathetic activation and arousal were also lowered in our study [32]. This effect may also account for a reduction in arousal contributing to the effect observed on pain thresholds [33]. This is in line with the elevation of ANI score, which is used to monitor the comfort (i.e., parasympathetic tone). We failed, however, to detect any effect in temporal-domain heart rate variability parameters. This lack of effect was also reported in a recent study, where the standard-deviation from normal to normal was affected only in one VR condition (immersive Ocean) but not in the others [24].

Compared to other VR devices, the VRH device used in this study includes not only visual and auditory immersive clues, but also a hypnotic script following the classical hypnosis sequence for treatment purpose (i.e., induction, dissociation, and suggestions of pain reduction). Hypnosis is an active cognitive treatment that allows the mind to influence sensations and perceptions of the body [30]. In that case, the interaction between the patient and the therapist aims to engage the patient in cognitive processes to reduce pain. The efficacy of VRH has also been demonstrated in patients suffering from traumatic pain or burn pain [15, 34] and a case report also suggested a positive effect on neuropathic pain [14].

The main limitation of this study is linked to enrolled participants: healthy volunteers, highly educated and of young age, which is not representative of the general population [35-37]. A second limitation is linked to the measurement method: we measured the response to heat stimulations applied with a QST-apparatus, in a non-stressful laboratory environment, which does not correspond to the clinical reality of pain, whether it is acute or chronic. Procedural pain, for example, also implies that the subject is experiencing other stress and discomfort, linked to olfactory, auditory, or visual cues induced by the medical procedure. In this context, VRH might be even more beneficial, by removing patients from these cues, redirecting their attention to a more pleasant environment with analgesic hypnotic suggestions [3, 11]. With regards to chronic pain states, which often are associated with emotional comorbidities, it would be of interest to study the effect of repeated VRH sessions when the device is freely accessible to patients (and not only the effect of a single VRH session as we did in our study). This will allow to record the improvement in subjective pain score (intensity and unpleasantness) with time as well as the quality of life.

Altogether, results of this study suggest that VRH has a small but significant beneficial effect on acute heat pain. VRH effect may involve multiple modulatory pathways, modifying the perception of pain and its expression through conscious and autonomic parameters, all leading to a better relaxation state. Acute or repeated use of VR might hence provide therapeutic benefits in patients suffering from pain, including when they are outside a hospital structure as recently published [38, 39]. This will require further investigations but, compared to other non-pharmacological

interventions, VRH has the advantage to be easy to use and available at home for repeated use (after a short session of therapeutic education) without the need of any medical assistance.

**Authors Contributions:** Study conception: CC, DG, EL, SF, LG; Data acquisitions and analysis: CT, LG, SF, AD, PP, MM; Article writing: CT, MM, CC, PP; Funding acquisition: EL, CC, PP, SF, DG;

**Declaration of interests:** CC and DG hold a pending patent for the software Hypno VR<sup>®</sup> used in this study. AD holds a pending patent for the thermal stimulator used in this study. Other authors report no conflict on interest in this work.

**Funding:** The project was supported by “Grand Est” regional funding and FEDER as part of the 2017 call for expressions of interest “Digital Economy”. The following program and institutional partners also contributed from the Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg. CT is supported by a PhD scholarship from CIFRE program coordinated by the Association Nationale pour la Recherche et la Technologie (ANRT).

**Acknowledgments:** We thank the following research programs of excellence for their support: French National Research Agency (ANR) through the Programme d'Investissement d'Avenir (contract ANR-17-EURE-0022, EURIDOL Graduate school of pain). PP is a senior fellow of the Institut Universitaire de France. We thank M. David for help with implementation of the research, M. Loureiro de Sousa and the staff of the “Imagerie, Robotique et Innovation pour la Santé (IRIS) “ICube” platform, Bâtiment “IRM 3T” of Strasbourg for their cooperation. We also thank Pr K. Torp for his thorough review.

#### Abbreviations

ANI: analgesia nociception index

CHEP: contact heat evoked potential

CTRL: control

ECG: electrocardiogram

EEG: electroencephalogram

SCR: skin conductance response

SD: standard deviation

STAI: State-trait anxiety inventory

VR: virtual reality

VRH: virtual reality hypnosis

## References

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PubMed PMID: 32694387; PubMed Central PMCID: PMC7680716.
2. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384. PubMed PMID: 30586067.
3. Jensen MP. Hypnosis for chronic pain management: a new hope. *Pain*. 2009;146(3):235-7. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.027. PubMed PMID: 19596518.
4. Lunde SJ, Vuust P, Garza-Villarreal EA, Vase L. Music-induced analgesia: how does music relieve pain? *Pain*. 2019;160(5):989-93. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001452. PubMed PMID: 30507782.
5. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):263-81. doi: 10.1016/j.pmr.2014.12.007. PubMed PMID: 25952064.
6. Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*. 2002;95(3):195-9. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00007-6. PubMed PMID: 11839418.
7. Hoffman HG, Doctor JN, Patterson DR, Carrougner GJ, Furness TA, 3rd. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain*. 2000;85(1-2):305-9. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00275-4. PubMed PMID: 10692634.
8. Chuan A, Zhou JJ, Hou RM, Stevens CJ, Bogdanovych A. Virtual reality for acute and chronic pain management in adult patients: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020. doi: 10.1111/anae.15202. PubMed PMID: 32720308.
9. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, et al. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci*. 2002;22(7):2748-52. doi: 20026238. PubMed PMID: 11923440; PubMed Central PMCID: PMC758341.
10. Hoffman HG, Richards TL, Coda B, Bills AR, Blough D, Richards AL, et al. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *Neuroreport*. 2004;15(8):1245-8. doi: 10.1097/01.wnr.0000127826.73576.91. PubMed PMID: 15167542.
11. Jensen MP, Patterson DR. Hypnotic approaches for chronic pain management: clinical implications of recent research findings. *Am Psychol*. 2014;69(2):167-77. doi: 10.1037/a0035644. PubMed PMID: 24547802; PubMed Central PMCID: PMC4465776.
12. Askay SW, Patterson DR, Sharar SR. Virtual Reality Hypnosis. *Contemp Hypn*. 2009;26(1):40-7. doi: 10.1002/ch.371. PubMed PMID: 20737029; PubMed Central PMCID: PMC2925392.
13. Thompson T, Terhune DB, Oram C, Sharangparni J, Rouf R, Solmi M, et al. The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;99:298-310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.013. PubMed PMID: 30790634.

14. Oneal BJ, Patterson DR, Soltani M, Teeley A, Jensen MP. Virtual reality hypnosis in the treatment of chronic neuropathic pain: a case report. *Int J Clin Exp Hypn.* 2008;56(4):451-62. doi: 10.1080/00207140802255534. PubMed PMID: 18726807; PubMed Central PMCID: PMCPMC2752352.
15. Patterson DR, Jensen MP, Wiechman SA, Sharar SR. Virtual reality hypnosis for pain associated with recovery from physical trauma. *Int J Clin Exp Hypn.* 2010;58(3):288-300. doi: 10.1080/00207141003760595. PubMed PMID: 20509069; PubMed Central PMCID: PMCPMC2913598.
16. Rousseaux F, Faymonville ME, Nyssen AS, Dardenne N, Ledoux D, Massion PB, et al. Can hypnosis and virtual reality reduce anxiety, pain and fatigue among patients who undergo cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):330. doi: 10.1186/s13063-020-4222-6. PubMed PMID: 32293517; PubMed Central PMCID: PMCPMC7157998.
17. Thompson T, Steffert T, Steed A, Gruzelier J. A randomized controlled trial of the effects of hypnosis with 3-D virtual reality animation on tiredness, mood, and salivary cortisol. *Int J Clin Exp Hypn.* 2011;59(1):122-42. doi: 10.1080/00207144.2011.522917. PubMed PMID: 21104488.
18. Barber TX, Wilson SC. The Barber Suggestibility Scale and the Creative Imagination Scale: experimental and clinical applications. *Am J Clin Hypn.* 1978;21(2-3):84-108. doi: 10.1080/00029157.1978.10403966. PubMed PMID: 747170.
19. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto: Consulting Psychologists Press.; 1983.
20. Guetin S, Ginies P, Siou DK, Picot MC, Pommie C, Guldner E, et al. The effects of music intervention in the management of chronic pain: a single-blind, randomized, controlled trial. *Clin J Pain.* 2012;28(4):329-37. doi: 10.1097/AJP.0b013e31822be973. PubMed PMID: 22001666.
21. Brunet D, Murray MM, Michel CM. Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:813870. doi: 10.1155/2011/813870. PubMed PMID: 21253358; PubMed Central PMCID: PMCPMC3022183.
22. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:1194-7. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5625971. PubMed PMID: 21095676.
23. Makowski D, Pham T, Lau ZJ, Brammer JC, Lespinasse F, Pham H, et al. NeuroKit2: A Python Toolbox for Neurophysiological Signal Processing. *PsyArXiv.* 2020. doi: 10.31234/osf.io/eyd62.
24. Colloca L, Raghuraman N, Wang Y, Akintola T, Brawn-Cinani B, Colloca G, et al. Virtual reality: physiological and behavioral mechanisms to increase individual pain tolerance limits. *Pain.* 2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001900. PubMed PMID: 32345915; PubMed Central PMCID: PMCPMC7584744.
25. Patterson DR, Hoffman HG, Palacios AG, Jensen MJ. Analgesic effects of posthypnotic suggestions and virtual reality distraction on thermal pain. *J Abnorm Psychol.* 2006;115(4):834-41. doi: 10.1037/0021-843X.115.4.834. PubMed PMID: 17100541.

26. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin*. 2003;33(6):279-92. doi: 10.1016/j.neucli.2003.10.008. PubMed PMID: 14678842.
27. Garcia-Larrea L, Peyron R, Laurent B, Mauguiere F. Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*. 1997;8(17):3785-9. doi: 10.1097/00001756-199712010-00026. PubMed PMID: 9427371.
28. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. 2003;26(6):303-7. doi: 10.1016/s0166-2236(03)00123-1. PubMed PMID: 12798599.
29. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3788-97. doi: 10.1172/JCI43498. PubMed PMID: 21041961; PubMed Central PMCID: PMC2964988.
30. Lier EJ, Oosterman JM, Assmann R, de Vries M, van Goor H. The effect of Virtual Reality on evoked potentials following painful electrical stimuli and subjective pain. *Sci Rep*. 2020;10(1):9067. doi: 10.1038/s41598-020-66035-4. PubMed PMID: 32494060; PubMed Central PMCID: PMC7270181.
31. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel D. Advancing research and practice: the revised APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*. 2015;63(1):1-9. doi: 10.1080/00207144.2014.961870. PubMed PMID: 25365125.
32. Wickramasuriya DS, Faghieh RT. A mixed filter algorithm for sympathetic arousal tracking from skin conductance and heart rate measurements in Pavlovian fear conditioning. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231659. doi: 10.1371/journal.pone.0231659. PubMed PMID: 32324756; PubMed Central PMCID: PMC7179889.
33. Jafari H, Courtois I, Van den Bergh O, Vlaeyen JWS, Van Diest I. Pain and respiration: a systematic review. *Pain*. 2017;158(6):995-1006. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000865. PubMed PMID: 28240995.
34. Patterson DR, Wiechman SA, Jensen M, Sharar SR. Hypnosis delivered through immersive virtual reality for burn pain: A clinical case series. *Int J Clin Exp Hypn*. 2006;54(2):130-42. doi: 10.1080/00207140500528182. PubMed PMID: 16581687.
35. El Tumi H, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(6):955-64. doi: 10.1002/ejp.1011. PubMed PMID: 28230292.
36. Lanitis S, Mimigianni C, Raptis D, Sourtse G, Sgourakis G, Karaliotas C. The Impact of Educational Status on the Postoperative Perception of Pain. *Korean J Pain*. 2015;28(4):265-74. doi: 10.3344/kjp.2015.28.4.265. PubMed PMID: 26495081; PubMed Central PMCID: PMC4610940.
37. Yeziarski RP. The effects of age on pain sensitivity: preclinical studies. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 2:S27-36. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01311.x. PubMed PMID: 22497745; PubMed Central PMCID: PMC3565621.
38. Garcia LM, Darnall BD, Krishnamurthy P, Mackey IG, Sackman J, Louis RG, et al. Correction: Self-Administered Behavioral Skills-Based At-Home Virtual Reality Therapy for Chronic Low Back Pain:

Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(2):e27652. doi: 10.2196/27652.  
PubMed PMID: 33577465; PubMed Central PMCID: PMC7910117.

39. Garcia LM, Birckhead BJ, Krishnamurthy P, Mackey I, Sackman J, Salmasi V, et al. Three-month follow-up results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial of 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality (VR) for chronic low back pain. *J Pain*. 2021. doi: 10.1016/j.jpain.2021.12.002. PubMed PMID: 34902548.

## Etude 2 : Effets d'HypnoVR sur la perception douloureuse et sur la modulation des paramètres autonomes

Comme nous avons observé une augmentation des seuils de douleur dans l'étude 1, nous voulions voir si cette augmentation des seuils s'accompagnait d'une baisse de la perception douloureuse, tant au niveau de son intensité que du désagrément que la stimulation nociceptive induisait, nous avons utilisé une échelle visuelle analogique. C'était l'objectif primaire de cette étude et pour le tester, 41 sujets ont été inclus et, à nouveau, chaque patient était son propre contrôle. Comme nous n'avons pas observé d'effet d'ordre d'administration de la VR, nous avons opté pour que tous commencent sans VR puis repasse l'expérience avec VR.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- Une baisse d'environ 1,2 point du score de douleur (intensité maximale ressentie sur l'ensemble des stimulations froides) et d'environ 1,5 point pour la perception du désagrément de la douleur. Cela correspond à une baisse d'environ 33 et 40% des scores d'intensité et du désagrément de la douleur respectivement.
- Baisse du rythme cardiaque en VR et en Contrôle entre le début et la fin de la période considérée. Augmentation de la RMSSD, et du ratio des LF/HF en VR (pendant la baseline et pendant les stimulations douloureuse).
- Baisse de la fréquence respiratoire en VR mais pas en contrôle.
- Identification de trois sous-groupes dans notre population en fonction de l'évolution de la perception douloureuse (intensité) en VR. C'est-à-dire soit une baisse, une augmentation ou soit pas d'évolution de la perception douloureuse en VR. L'anxiété en tant que trait de personnalité était le facteur le plus important dans cette ségrégation (corrélation positive,  $r = 0,34$ ).

Les résultats de cette seconde étude réalisée pendant ma deuxième année de thèse ont été compilés en respectant les consignes du British Journal of Anesthesia. Il n'a cependant pas encore été soumis, ceci n'est donc qu'une première version de l'article. La bibliographie de cet article se trouve dans la bibliographie du manuscrit.

## Virtual reality hypnosis on cold pain perception and autonomic responses

### Authors

Claire Terzulli<sup>1,3</sup>, Cédric Champagnol Di-Liberti<sup>2</sup>, Sylvain Faisan<sup>2</sup>, Laurent Goffin<sup>2</sup>, Coralie Giancesini<sup>3</sup>, Denis Graff<sup>3,4</sup>, André Dufour<sup>5</sup>, Edouard Laroche<sup>2</sup>, Chloé Chauvin<sup>3,6#</sup>, Eric Salvat<sup>6#</sup> Pierrick Poisbeau<sup>1#\*</sup>

Equal first and senior author (#).

### Affiliations

<sup>1</sup> Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg France.

<sup>2</sup> ICube Laboratory, University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> HypnoVR, Strasbourg France

<sup>4</sup> Anesthesiology, Clinique Rhéna, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, Centre National de la Recherche Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>6</sup> Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

**Corresponding author: (\*)** Prof Pierrick Poisbeau, Institute of Cellular and Integrative Neurosciences (INCI CNRS UPR-3212), 8 Allée du Général Rouvillois, 67000 Strasbourg France. Phone: (+33) 6710070 / email: poisbeau@unistra.fr

**Running title:** Virtual reality effects on acute pain responses

## Abstract

**Background:** Virtual reality (VR) is a promising distractive tool to reduce pain in clinical setting. It has been shown that VR can be merged with other techniques to possibly potentiate its effects. One of these techniques is hypnosis (VRH). VR is thought to assist patients get into hypnosis especially if they are low hypnotizable and thus it could benefit more patients. The aim of this study is to assess the efficacy of a VRH device on, experimentally induced cold pain, on pain perception (intensity and unpleasantness) and on physiological parameters.

**Methods:** 41 healthy volunteers had been recruited in this cross-over study. They had 9 stimulations of 20 seconds (3 non-nociceptive cold; 3 low nociceptive cold and 3 highly nociceptive cold) during a VRH session of 20 minutes (VRH condition) or without VRH (CTRL condition). Subjects were monitored the whole time with the mean of ECG, EDA and respiratory sensors.

**Results:** Maximum cold pain intensity perception was of  $3.66 \pm 1.84$  (VAS score /10) in CTRL condition and  $2.46 \pm 1.54$  in VRH (Wilcoxon matched-pairs,  $p < .0001$ ). Considering pain unpleasantness perception,  $3.68 \pm 2.06$  in CTRL and  $2.21 \pm 1.63$  (Wilcoxon matched-pairs,  $p < .0001$ ). Hypnotizability negatively correlated with the decrease in VAS intensity from CTRL to VRH (Spearman  $r = -0.45$ ;  $p = .0038$ ). In our sample 31/41 volunteers had benefit from VRH, 7/41 get no benefit and 3 had negative effects of VRH on pain perception. Trait anxiety was the best predictor of categories belonging (Pearson  $r = .34$ ;  $p = .031$ ). Responders had higher baseline heart rate variability (RMSSD: 2-way ANOVA;  $F(3, 52) = 3,090$ ;  $p = .035$ ). Respiratory rate diminished in VRH in every subgroup.

**Discussion:** VRH seems to be an effective tool for pain management though it does not seem to be as efficacious for everyone. Here we showed that anxiety as a personality trait (but not state anxiety) was a good predictor of its efficacy. Larger studies are needed to determine more precisely to whom it will be the most useful to offer tailored, non-pharmacological pain management solutions to patients.

**Key words (MESH):** Virtual reality, hypnosis, pain, analgesia, autonomic changes, thermal pain

## Introduction

Virtual reality (VR) can be defined as a computer-generated 3-dimensions world in which one is immersed and where stimulations can be multisensorial (e.g., visual, auditory, and/or haptic). VR has recently emerged within clinical setting as an adjunct technique to reduce acute pain and anxiety associated with varying medical procedures<sup>265,266,267</sup>, but also for chronic pain management<sup>268, 180</sup>. The interest to develop non-pharmacological pain treatments is increasing with the recommendations from pain societies to reduce the use of medication<sup>269</sup>. There is a lack of consistencies among studies regarding the outcomes of VR on pain<sup>265, 267,185</sup>. Though it could be due to the heterogeneity of methodological concerns, small sample size or the diversity of tested VR applications<sup>270</sup>, little is known about the patient profile for an optimal efficacy.

While VR applications for pain management often rely on distraction techniques (either passive with movies or active with games; the difference lies in the degree of interactivity), VR can also be paired with other psychological techniques such as cognitive behavioural therapy<sup>203</sup>, meditation<sup>271</sup>, hypnosis<sup>205, 256, 272</sup>, or biofeedback<sup>273</sup>, where patients are actively engaged toward managing their own pain with focus shifting or skill building abilities<sup>193</sup>. However, how VR interacts with physiological and psychological processes is still unclear and contradictory. There are fMRI evidences that VR induces a decrease in pain-related area, and that this decrease is similar to the one induced by opioid analgesics<sup>187, 188</sup>. VR also seems to affect Autonomic Nervous System (ANS) as seen by changes in heart rate variability parameters (HRV) whether an increase in standard deviation from normal to normal (SDNN) and in the root mean square of successive differences RMSSD<sup>196, 206, 274</sup> or an increase in low frequency (LF) as well as in ratio of low frequency over high frequency (LF/HF) composing heart rate signal<sup>275</sup>. On the contrary, Jo and colleagues<sup>274</sup>, found an increase in high frequency (HF) spectrum of heart rate, which is thought to reflect sympathetic tone.

As evoked above, VR can be merged with hypnosis techniques. Hypnosis can be defined as "a state of consciousness involving focused attention and reduced peripheral awareness characterized by an enhanced capacity for response to suggestion"<sup>276</sup>. Though clinical hypnosis use is ever-growing, there are interindividual differences in hypnotizability (i.e., one's ability to experience suggested alterations in physiology, sensations, emotions, thoughts, or behaviors during hypnosis)<sup>276</sup>.

Hypnotizability scores, which can be assessed with dedicated scales (such as the Stanford scale<sup>238</sup>), are normally distributed across the population<sup>277</sup>. A possible solution can be to potentiate hypnosis by VR (VRH), meaning using the virtual environment to help patients accessing this peculiar state. VRH seems more beneficial for low hypnotizable persons compared with high hypnotizable persons while VR alone is not as efficient as hypnosis in highly hypnotizable subjects<sup>205 278</sup>. However, a study showed that VRH is more effective at alleviating pain than VR alone, but not than hypnosis alone<sup>256</sup> while Rousseaux and colleagues did not find any benefit of VR, hypnosis nor VRH on pain and anxiety compared to standard of care among cardiac surgery patients<sup>258</sup>. It is in this scientific landscape that we assessed the efficacy of a VRH application on experimentally induced cold pain, with a close look on how VRH affects the ANS. We believe that VRH will decrease perceived pain, especially the emotional aspect of pain and that it will be accompanied by an increase in parasympathetic tone. These changes are thought to occur in a majority of individuals, but some will likely not get benefit from VRH.

## Methods

### Participants

After ethics board approval (CPP Ile-De-France III, approval date 04/02/2020; ANSM French Ministry of Health, information date 23/05/2019) and signed written consent, 41 participants were included, 19 females and 22 males. Healthy volunteers, affiliated to the French social security system, were older than 18 years old. Exclusion criteria were unbalanced epilepsy, diseases that change pain perception (e.g., chronic pain conditions, diabetes), psychotic disorders, depression, hearing and/or visual impairments preventing the use of VRH, participating in another clinical study, in guardianship or unable to provide informed consent or refused to participate. Female subjects could not participate if they were pregnant or breastfeeding.

### Primary and secondary outcomes

The primary endpoint was the maximum pain intensity and unpleasantness evaluated by Visual Analogous Scale (VAS). Secondary endpoints included evaluation of the physiological parameters and psycho-socio factors influencing its effects.

## Study design

This was a prospective, cross-over study. Each participant was his/her own control. Cold stimulations of three different intensities were defined and physiological parameters (heart rate, breathing rate, electrodermal activity and electroencephalogram) were recorded throughout the experiment. Maximal pain intensity and unpleasantness were reported by volunteers on a VAS.

## Virtual reality Hypnosis

The VR headset used was an Oculus Rift S (resolution: 1280 x 1440 pixels per eye; field of view: 115°; framing: 80Hz) coupled to a laptop computer (Asus GL502VS managed by an Intel®Core™ i7-6700HQ processor at 2.6GHz; RAM: 16GB; graphics card: Nvidia GeForce GTX 1070; Windows 10 64-bit). Sound was delivered by the Oculus Rift S headset.

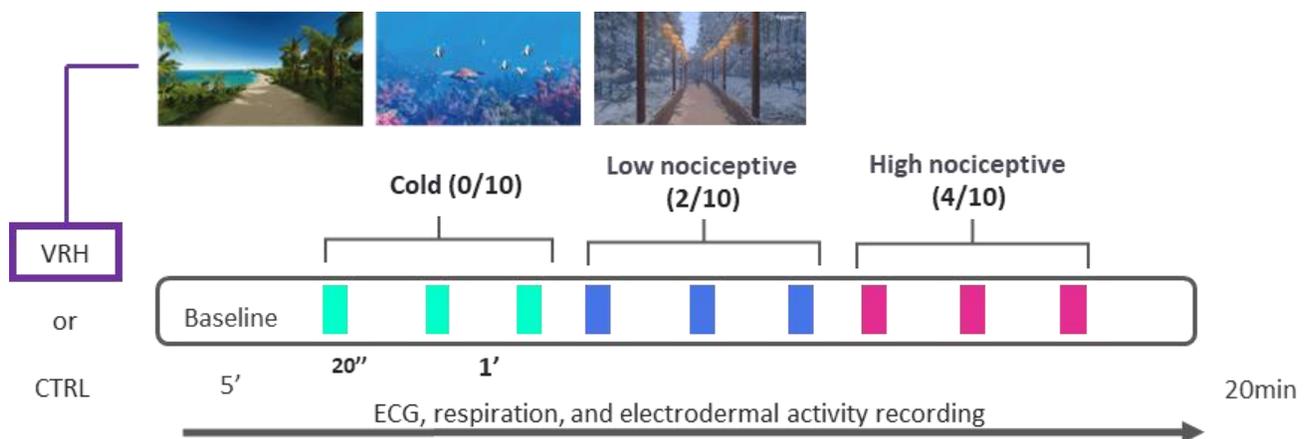
The virtual reality application used was HypnoVR® ([www.hypnovr.io](http://www.hypnovr.io), Lampertheim, France). It is an application coupling three-dimensional, computer-generated, immersive visual sceneries (walk on the beach, scuba-diving, walk through a snowy mountain or in a forest, or a journey through space; see fig. 1) with a standardized pre-recorded hypnotic script (including relaxing and analgesic suggestions) and a musical background. The hypnotic script was the same for all visual environments. Participants were given the opportunity to choose their preferred visual scenery, male or female voice for hypnotic suggestions and musical background among three melodies. The VRH session lasted 20 minutes. The first three minutes corresponded to the “induction period” to focus participant’s attention, they were instructed to breathe at the same speed that a blue ball (a breathing frequency of 6 breaths/minute is known to have the greatest impact on HRV parameters <sup>(279)</sup>). This was followed by comfort and pain relief suggestions (including changing sensations from pain to something else, reduction in pain, increases in comfort, changes in focus attention away from pain and increased ability to ignore pain). The session ended with 2 minutes of return to the normal conscious state.

## Thermal stimuli and Experimental protocol

Cold stimuli were applied with a QST stimulator (TCS II, QST.Lab, Strasbourg, France, [www.qst-lab.eu](http://www.qst-lab.eu)). The thermode was placed on the interior part of the left wrist. Cooling surface was 10cm<sup>2</sup> and decrease/increase speed of temperature was 15°C/s. Minimum temperature reachable was 0°C.

Three cold intensities were defined ahead of the experiment. Subjects were asked to rate perceived intensity on a Visual Analogous Scale (VAS; /10). Temperatures were chosen to elicit pain intensity sensation of (1) 0/10; (2) 2/10; (3) 4/10. Each intensity stimulation was repeated 3 times and lasted 20 seconds. There was one minute between stimulations. See Figure 1 for detailed protocol. Stimulation protocol was applied in CTRL and VRH conditions. Subjects did not know which temperature were chosen and that the same three intensities were used during both conditions. At the end of each condition, volunteers were asked to rate the maximal pain intensity and maximal pain unpleasantness they have felt on a VAS.

**Figure 1:** Experimental design



VRH: Virtual reality hypnosis; CTRL: control; ECG: electrocardiogram

### Physiological data

The electrocardiogram (ECG, beats/min) was acquired with BIOPAC ECG100C (BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA). The breathing rate (cycles/min) was measured by a thermistor, BIOPAC TSD202A (BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA) which measured the difference in temperature between inhaled and exhaled air. Skin conductance was assessed from the extremities of the index and middle fingers of the right hand (BIOPAC TSD203; BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA). Files were epoched in 20 seconds (stimulation period) or 1-minute (between stimulation) length file. Epoched data were analysed with Clampfit (Molecular Devices, LLC. 3860 N First Street, San Jose, CA 95134, United States) and Python 3.6 (<sup>280</sup> First value (T0) was baseline value. "Baseline" corresponded to the average values of the first

5 minutes where no stimulation was made. Mean values of each stimulation intensities were averaged (0/10; 2/10; 4/10). For frequency analysis of heart rate, as at least 5 minutes are needed for a reliable low frequency extraction <sup>(281)</sup> the 5 minutes baseline were compared to the whole duration of stimulation, rest periods between stimulation were also kept.

### Data collection

Data were prospectively collected and included demographic characteristics as age, sex, education level, number of previous hypnosis sessions and why (if any), motion sickness, hypnotizability score (French version of Stanford from A<sup>236</sup>, the anxiety trait was assessed on the day of inclusion using a self-administered questionnaire, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>260</sup>. On the day of the experiment, state anxiety was assessed with STAI-Y, current medication (if any) and adverse events. All the identifying information was removed from the database in accordance with regulations prescribed by the French data protection authority *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n° 2213128)*.

### Statistical analysis

Results are expressed as mean  $\pm$  SD and mean  $\pm$  SEM for physiological parameters. The statistical analyses included a descriptive section and an analytical section. All the statistical analyses were made with Prism Graphpad (version 6). The significance level was set at alpha = 0.05 for all analysis. Normality of the distributions was tested using the Shapiro–Wilk normality test. Differences between male and female subjects in baseline characteristics were analysed using Mann-Whitney test or unpaired t-test, whenever applicable. Differences in thermal sensitivity between CTRL and VRH conditions were assessed using Wilcoxon matched-pairs ranked test. Heart rate, respiration rate, and skin conductance data were analysed with paired, unpaired t-tests and two-way ANOVA with Dunn-Sidak correction for multiple comparison post hoc test. Statistical significance of the heart rate variability marker RMSSD and LF/HF was assessed using paired, unpaired t-tests and two-way ANOVA with Dunn-Sidak correction for multiple comparison post hoc test. To assess the effect of the VRH, results were compared with the control condition.

## Results

### Population

On the 41 healthy volunteers included, 19 were females and 22 males. Mean age was  $41.28 \pm 13.43$  years old with a range from 21 to 66 years old. Average education was  $4.8 \pm 2.09$  years post-bac. Mean anxiety (personality trait) was of  $36.85 \pm 8.61$  out of 80 whereas mean anxiety (current state the day of the experiment) was of  $28.17 \pm 6.58$ . Average hypnotizability score was  $5.97 \pm 3.01$  out of 12 which is coherent with data in the general population<sup>236</sup>. Of 41 persons, 9 (4 males, 5 females) have experienced at least one hypnosis session in their lifetime mostly because of anxiety issues (3/9). Other reasons were pain (1/9), sleeping issues (1/9), tics (1/9) and 3/9 for unknown reasons. The only difference between male and female statistics was found for the hypnotizability score ( $5.19 \pm 2.89$  for male vs  $6.89 \pm 2.97$  for female; Mann-Whitney test,  $p = .048$ ). For detailed comparison, see Table 1.

**Table 1:** Demographic data. STAI = State-Trait Anxiety Inventory. ns = non-significant. Statistics: Mann-Whitney test.

	Total (n = 41)	Female (n = 19)	Males (n = 22)	Statistics male vs female
Age (years; mean $\pm$ SD)	$41.28 \pm 13.43$	$39.84 \pm 12.38$	$42.57 \pm 14.48$	ns $p = 0.51$
Education (years postbac; mean $\pm$ SD)	$4.8 \pm 2.09$	$4.44 \pm 1.93$	$5.18 \pm 2.25$	ns $p = 0.21$
STAI-Trait (score /80; mean $\pm$ SD)	$36.85 \pm 8.61$	$37.42 \pm 7.97$	$36.33 \pm 9.32$	ns $p = 0.58$
STAI-State (score /80; mean $\pm$ SD)	$28.17 \pm 6.58$	$29.74 \pm 6.90$	$26.82 \pm 6.12$	ns $p = 0.15$
Stanford (score /12; mean $\pm$ SD)	$5.97 \pm 3.01$	$6.89 \pm 2.97$	$5.19 \pm 2.89$	* $p = 0.048$

### Cold pain perception

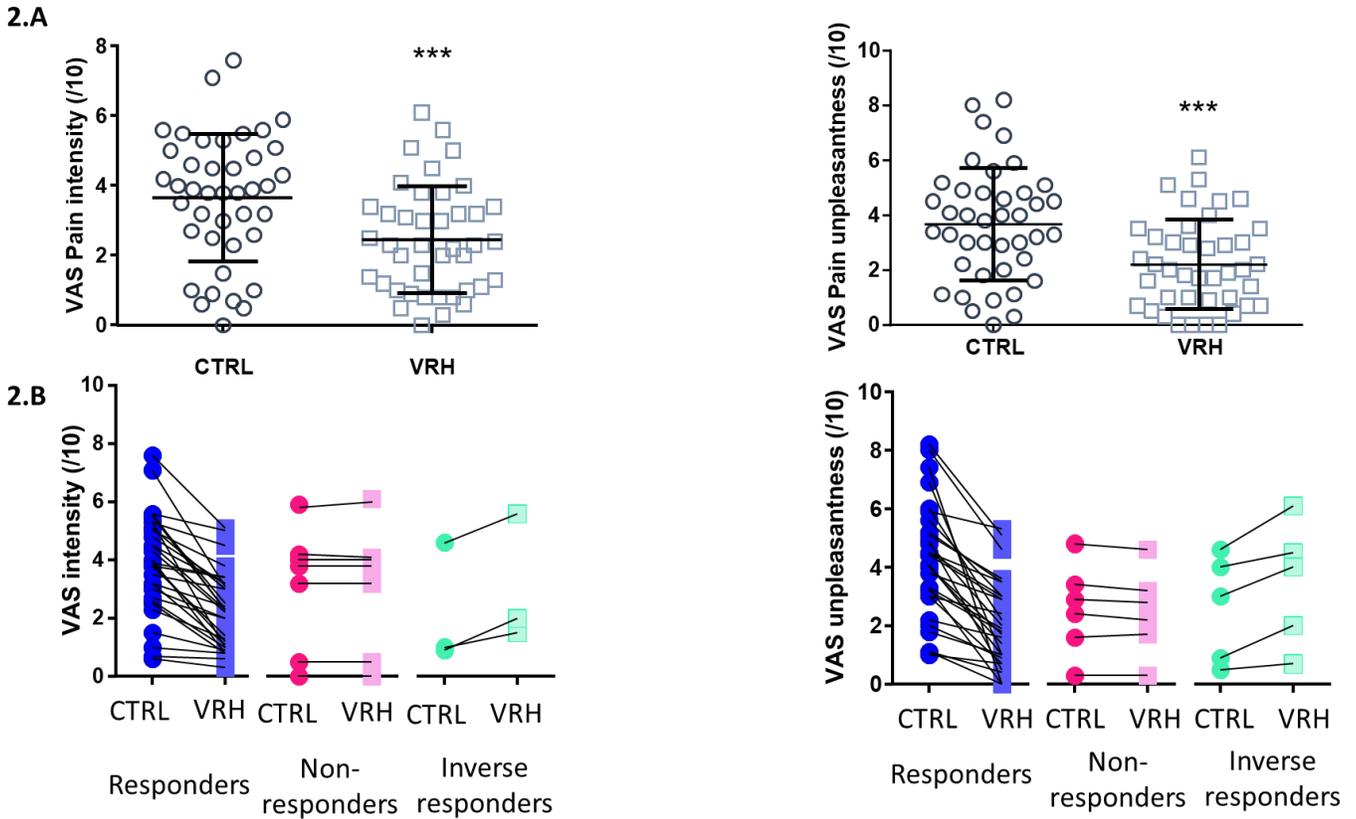
To elicit cold pain intensity sensation of 0/10, mean stimulation temperature was  $24.95 \pm 0.86$  °C; 2/10, mean temperature was  $10.80 \pm 5.19$  °C and finally, for 4/10, the average was  $5.59 \pm 5.23$ °C.

Scores are represented in Figure 2. Maximum pain intensity felt during CTRL condition was in average  $3.66 \pm 1.84$  (male:  $2.95 \pm 1.79$  - female  $4.48 \pm 1.56$ ; Mann-Whitney,  $p = .0103$ ). Maximum pain unpleasantness was in average  $3.68 \pm 2.05$  (male:  $2.88 \pm 2.01$  – female:  $4.60 \pm 1.72$ ; Mann-Whitney,  $p = .006$ ). After VRH condition, average maximum pain intensity was  $2.46 \pm 1.54$  (male:  $2.032 \pm 1.52$  – female:  $2.95 \pm 1.44$ ; Mann-Whitney,  $p = .035$ ) and average maximum pain unpleasantness was  $2.21 \pm 1.63$  (male:  $1.88 \pm 1.7$  – female:  $2.61 \pm 1.48$ ; Mann-Whitney,  $p = .085$ ). Average decrease, in pain intensity perception was  $-1.17 \pm 1.34$  (male:  $-.95 \pm 1.89$  – female:  $-1.65 \pm 1.47$ ; Mann-Whitney,  $p = .0411$ ), and in pain unpleasantness perception the decrease was  $-1.46 \pm 1.83$  (male:  $-1.00 \pm 1.87$  – female:  $-1.93 \pm 1.68$ ; Mann-Whitney,  $p = .026$ ). There was a correlation between the hypnotizability score and the change in pain intensity perception (Spearman  $r = -0.44$ ; 95CI:  $-0.67$  to  $-0.14$ ;  $p = .0046$ ;  $n = 41$  ; Figure 2). Aside from one person who did not like virtual reality because he felt claustrophobic wearing the headset, the other 40 subjects enjoyed the VR session.

### Subgroup analyses

We set a threshold at 10% change in cold pain intensity perception. It yielded in 31 volunteers whose pain intensity perception decreased (decrease from CTRL intensity ranged from 81 to 11%), 7 whose pain intensity perception remained unchanged between conditions ( $-2$  to  $+3\%$  change) and 3 persons whose pain intensity increased in VRH compared to CTRL conditions. This yields three subgroups, “Responders”, “Non responders” and “Inverse responders” respectively (Figure 2). As too few subjects were in the “Non-responders” or “Inverse responders” categories to allow statistical analyses, they were grouped, to be compared to the responder’s category.

**Figure 2:** VAS scores (/10). A. Mean VAS scores for pain intensity (left) and pain unpleasantness (right). B. VAS scores after thresholds segregation (10% change from CTRL condition) for pain intensity (left) and pain unpleasantness (right).



## Physiological signals

### Heart rate

Data from 31 subjects were analysed. Subjects were drawn back from analysis because of hardware issues ( $n = 8$ ), or because signals were too noisy or artifacted ( $n = 2$ ). There is no effect of conditions but there is an effect of time on results (Two-way ANOVA, Sidak's correction for multiple comparison;  $F = 26.12$ ,  $DFn = 4$ ,  $DFd = 224$ ,  $p < .0001$ ). There is a decrease of mean heart rate throughout the experiment in both CTRL and in VRH conditions, see Fig 3.A.

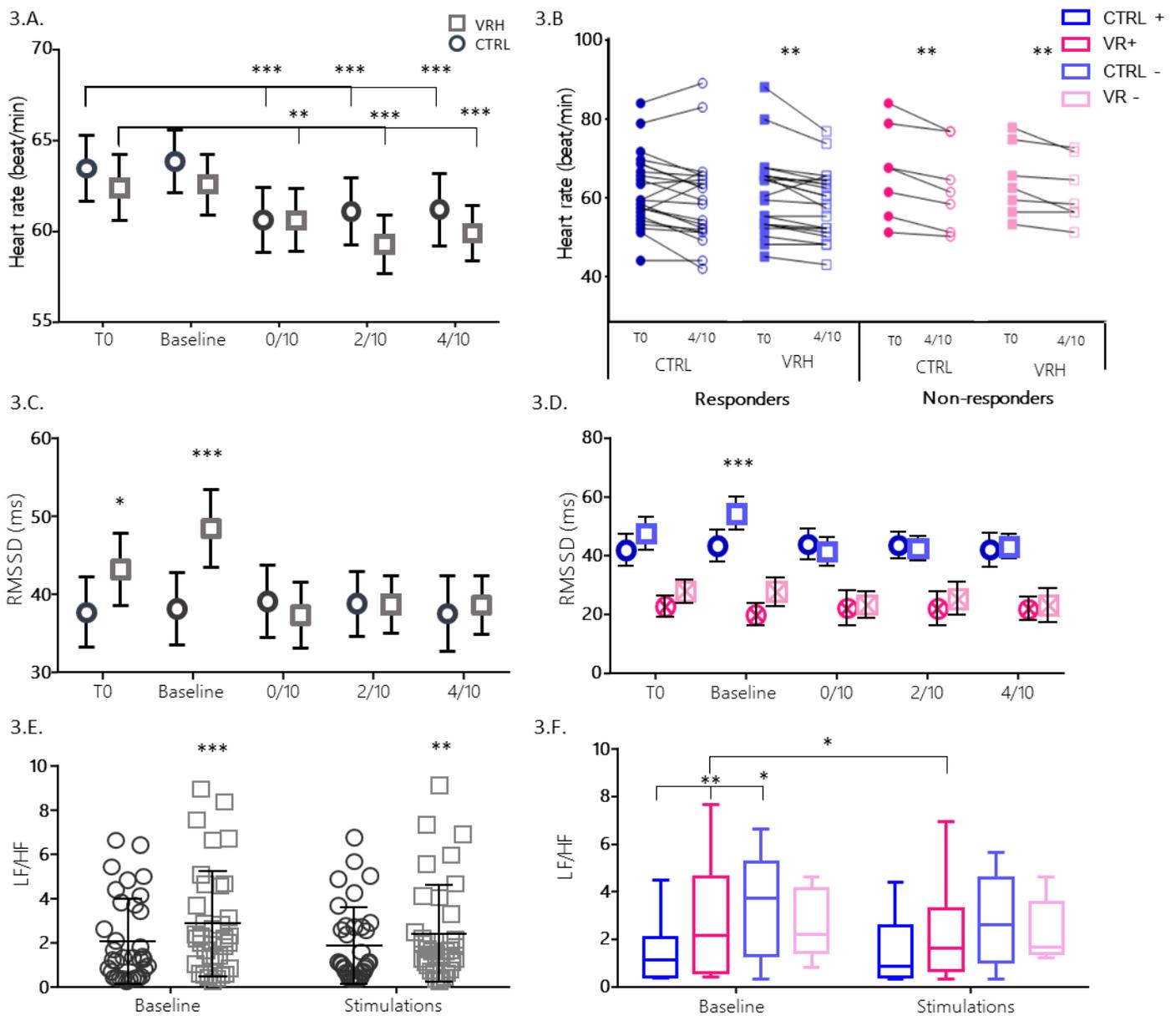
In Figure 3.B. is represented mean heart rate of Responders and non-responders. In the CTRL condition, responders have stable heart rate throughout the experiment (mean of difference:  $-1.788 \pm 4.405$ ;  $p = .0707$ ;  $n = 22$ ; paired t-test) whereas there is a decrease in the heart rate of non-responders in the same condition (mean of difference:  $-3.714 \pm 2.138$ ;  $p = .0037$ ;  $n = 7$ ; paired t-

test). During VRH condition a decrease is seen in both Responders and Non-responders (mean of difference:  $-2.47 \pm 3.147$ ;  $p = .0014$ ;  $n = 22$  and mean of difference:  $-2.571 \pm 2.44$ ;  $p = .0316$ ;  $n = 7$  respectively; paired t-tests).

Analysis of root mean square of successive differences (RMSSD) indicated a change in HRV during baseline in VRH ( $38.27\text{ms} \pm 24,89$  in CTRL and  $48,56\text{ms} \pm 26,22$ ; Two-way ANOVA, Tuckey's correction for multiple comparison;  $F = 7.131$ ,  $DFn = 4$ ,  $DFd = 108$ ;  $p < .0001$ ;  $n = 29$ ). This increase in RMSSD during baseline is found only among responders ( $54.26\text{ms} \pm 26.27$  ( $n = 22$ ) compared to  $37.00\text{ms} \pm 27.10$  ( $n = 7$ ) for non-responders;  $p < .0001$ ; Fig 3.C et 3.D).

Normalized low frequency (LF), normalized high frequency (HF) composing heart rate signal and their ratio (LF/HF) were extracted and computed in Fig 3.E. Analysis yielded a significant increase in LF/HF in VRH during baseline ( $2.052 \pm 1.911$  (Baseline CTRL) and  $2.862 \pm 2.382$  (Baseline VRH),  $p < .0001$ ;  $n = 31$ ); and during the stimulation period:  $1.849 \pm 1.732$  (Stimulation CTRL)  $2.421 \pm 2.206$  (Stimulation VRH);  $p = .0049$ ;  $n = 31$ ). Interestingly, there is an increase in LF/HF ratio among responders in VRH condition compared to CTRL condition during Baseline ( $1.637 \pm 1.639$  (CTRL) to  $2.954 \pm 2.619$  (VRH);  $p = .0059$ ;  $n = 31$ ) but not during the stimulation period ( $1.583 \pm 1.622$  (CTRL) to  $2.455 \pm 3.417$  (VRH);  $p = .083$ ). Non-responders had significantly higher LF/HF ratio than Responders during Baseline ( $3.45 \pm 2.20$  and  $1.64 \pm 1.64$  respectively;  $p = .016$ ). There is no difference between Baseline and Stimulation periods for Non-responders ( $p > .05$ ) whereas there is a significant decrease in the ratio among Responders (mean difference:  $-1.37 \pm 2.32$ ;  $p = .011$ ; see Fig 3.F).

**Figure 3:** Heart rate and heart rate variability. **A.** Mean heart rate comparison between CTRL and VRH conditions. **B.** Heart rate evolution between the beginning of experiment and highly nociceptive stimulation depending on subgroup classification. **C.** Mean RMSSD for the whole population. **D.** Mean RMSSD for responders and non-responders. **E.** Low frequencies (LF) over high frequencies (HF) of heart rate ratio among the whole sample. **F.** Low frequencies (LF) over high frequencies (HF) of heart rate ratio RMSSD for responders and non-responders. \*\*\* :  $p < .001$  ; \*\* :  $p < .01$  ; \*  $p < .05$



### *Respiration rate*

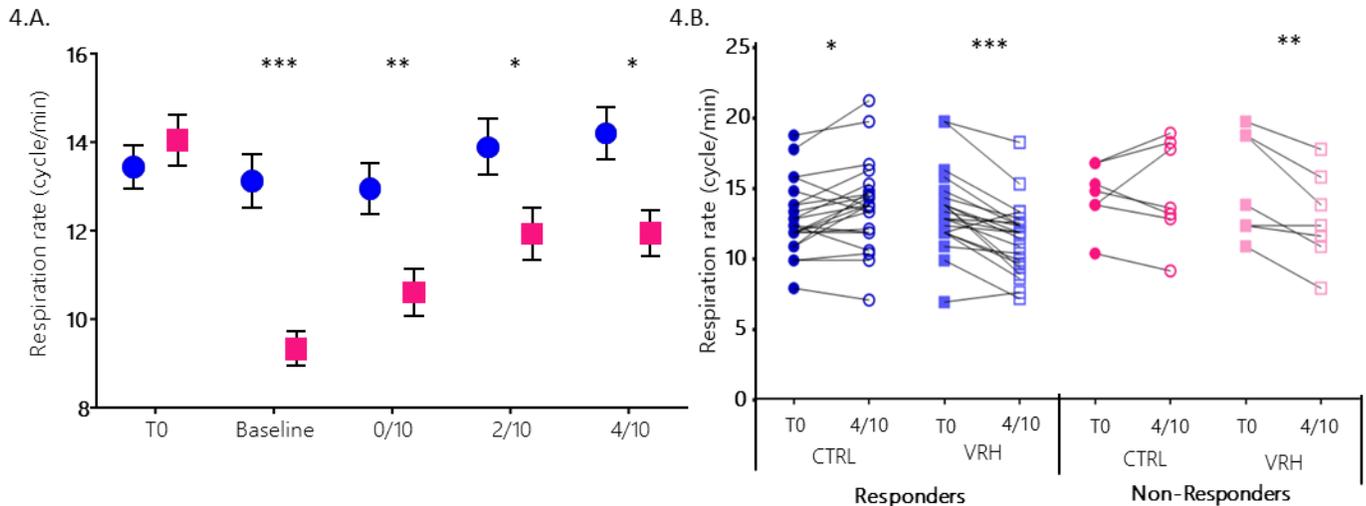
A two-way ANOVA was performed on respiration rate data. This yielded a significant decrease from baseline in VRH condition (mean reduction of  $3.83 \pm 2.65$  cycles/minute; 95%CI: 1.82 to 5.85;  $p < .0001$ ;  $n = 29$ ), this decrease remained throughout the experiment. Mean decrease for non-nociceptive stimulations (0/10) is  $-2.55 \pm 3.07$  cycles/minute; 95%CI: 0.53 to 4.57;  $p = .006$ ;  $n = 29$ . For mild nociceptive stimulations (2/10) mean decrease was  $-2.14 \pm 3.36$  cycles/minute; 95%CI: 0.13 to 4.16;  $p = .032$ ;  $n = 29$ , finally, there was a mean decrease of  $2.41 \pm 3.05$ ; 95%CI: 0.39 to 4.42;  $p = .011$ ;  $n = 29$ ; for highly nociceptive stimulations. Data are represented on figure 4.A.

On figure 4.B. there is a subgroup analyses of respiration rate. Difference between the beginning of the study (T0) and the end of the experiment (highly nociceptive stimulations, 4/10) were computed. Though responders had a slight yet significant increase in their respiration rate in CTRL condition ( $0.92 \pm 1.69$  cycles/minute;  $p = 0.019$ ; paired t-test;  $n = 22$ ), they had a large reduction in VRH condition ( $-1.99 \pm 1.646$  cycles/minute;  $p < .0001$ ; paired t-test;  $n = 22$ ). Whereas among non-responders, respiration rate remained stable in CTRL condition ( $0.29 \pm 2.28$  cycles/minute;  $p = .75$ ; paired t-test;  $n = 7$ ), it decreased in VRH ( $-2.39 \pm 1.66$  cycles/minute;  $p = .0088$ ; paired t-test;  $n = 7$ ).

### *Electrodermal activity*

Data from 30 subjects were analysed. Skin conductance peak amplitudes for the three stimulations intensity were measured (data not shown). A two-way ANOVA with Sidak's correction for multiple comparisons was applied. There was a significant increase in SCR amplitudes with the increase of stimulation intensities in CTRL and VRH, but no difference between conditions was found. CTRL mean amplitude: 0/10:  $0.087\mu\text{S}$ ; 2/10:  $0.19\mu\text{S}$ ; 4/10:  $0.25\mu\text{S}$ . 0/10 vs 2/10:  $p = .0197$ ; 0/10 vs 4/10:  $p < .0001$ . VRH mean amplitude: 0/10:  $0.06\mu\text{S}$ ; 2/10:  $0.14\mu\text{S}$ ; 4/10:  $0.19\mu\text{S}$ . 0/10 vs 2/10:  $p = .055$ ; 0/10 vs 4/10:  $p = .0015$ ;  $n = 28$ . As too few subjects had skin conductance responses in the non-responder's sub-group, these analyses were not performed.

**Figure 4:** Respiration rate (cycle/min). A. Among the whole population and B. Among Responders and Non-responders subgroups. \*\*\*:  $p < .001$ ; \*\*:  $p < .01$ ; \*:  $p < .05$



### Discussion:

Our study showed that the VRH application tested here decrease perceived pain intensity and unpleasantness felt, in average by 33 and 40% respectively but not all subjects had a decrease in perceived pain in VRH. As an attempt to explain these different responses, we divided our cohort based on a percentage of change of intensity perception between CTRL and VRH condition. It yielded 3 groups: responders (i.e., those who got benefits from VRH), non-responders (i.e., those who didn't get any benefit from VRH) and finally the inverse-responders (i.e., those for whom VRH had a negative effect). However, as too few subjects were in the non-responder and inverse responder groups, they were merged for analyses and referred to as "non-responders". It appeared that trait anxiety was the most relevant predictor of the efficacy of VRH, as for it, hypnotizability was correlated with the change in pain intensity score from CTRL to VRH. There was sex-related difference in hypnotizability scores, females had greater score than male, this already has been found in some studies<sup>282</sup>. Though sex was not correlated with group belonging, females had higher pain intensity scores in CTRL condition than males but there was no difference during experimental condition. Interestingly, there was also significant differences in HRV parameters between responders and non-responders. First, RMSSD was significantly higher in responders, during all experiment, no matter the condition (VRH or CTRL). Breathing exercises proposed in VRH during

baseline period, only induce an increase in RMSSD in responders at that time point. In addition, a decrease in HF, which can be considered as an indicator of sympathetic tone<sup>283</sup> was seen in VRH compared to CTRL condition. This was linked to a higher LF/HF ratio in VRH condition in responders whereas there was no change in this ratio in non-responders. These data seem to indicate an increase in parasympathetic tone, hence a decrease in arousal during VRH compared to CTRL condition. Though it was not correlated with a change in SCR amplitudes as it increased proportionally with the intensity of stimulation but there was no difference between conditions. We can assume that VRH modulates the ANS through emotional processes. The decrease in respiration rate, induced by slow-breathing exercises in VRH, was similar between both groups, hence, it was not correlated with decreased pain perception. We could not observe any respiration-induced hypoalgesia. It is complicated to put this work in perspective with other studies on VRH. Indeed, as Patterson and collaborators (2021)<sup>256</sup>, we did this experiment with healthy volunteers to have a better control on our population (in term of age, sex, lack of diseases, hypnotizability and so forth). They compared VRH to hypnosis and VR alone, though they've found a more positive effect with VRH than VR or hypnosis alone on induced heat pain in low hypnotizable subjects, there was no benefit of VRH (compared to hypnosis) in highly hypnotizable volunteers. These results may be explained by the induction method. Indeed, induction in VRH was not concomitant with the VR movie. Yet, it would have been of interest to test whether VR is important to induce hypnosis in low hypnotizable subjects. The work by Rousseaux and colleagues<sup>258</sup>, was done with patients who underwent heart surgery, unlike our study and the one from Patterson and coll., they found no effect of VR, VRH nor hypnosis on post operative pain and anxiety. However, they did not do the experimental session during the operation but one session the day before and one on post-operative day 1. Subjects were mainly males and male sex can have a negative impact on hypnotizability as stated above. Moreover, their population was older, this does not have an influence on hypnotizability<sup>235 284</sup> but it has been shown to reduce the effect of distraction on pain modulation<sup>285</sup>.

This study has several limitations, first, our sample is highly educated (in average, 4.8 years post-bac) this have been shown to be correlated with the efficacy of VR disposals, indeed it seems that low educated persons are more likely to get benefit from VR<sup>286</sup>. Plus, education has a positive

impact on hypnotizability<sup>287</sup>. This should be considered for future studies. Then, we chose to do this exploratory study without proper control condition, this should be address later.

**Declaration of interests:** CC and DG hold a pending patent for the software Hypno VR<sup>©</sup> used in this study. AD holds a pending patent for the thermal stimulator used in this study. Other authors report no conflict on interest in this work.

### **Funding**

The project was supported by “Grand Est” regional funding and FEDER as part of the 2019 call for expressions of interest “Digital Economy”. The following program and institutional partners also contributed Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg. CT is supported by a PhD scholarship from CIFRE program coordinated by the Association Nationale pour la Recherche et la Technologie (ANRT).

### **Acknowledgments**

We thank the following research programs of excellence for their support: French National Research Agency (ANR) through the Programme d'Investissement d'Avenir (contract ANR-17-EURE-0022, EURIDOL Graduate school of pain). Thierry Pebayle for his help with hardware issues.

## Etude 3 : Comparaison d'HypnoVR à l'hypnose, effets des deux techniques sur les seuils de douleur et sur le recrutement des contrôles descendants de modulation de la douleur

Cette étude avait pour objectif de comparer l'effet antalgique d'HypnoVR à celui de l'hypnose médicale faite par une hypnopratricienne, sur les seuils de douleurs, mais aussi sur le recrutement des contrôles descendants. Initialement, 40 sujets auraient dû être recrutés et randomisés en deux groupes (20 par groupes) mais seuls 30 sujets ont été inclus (15 par groupes). Cela étant dû à un manque de temps et à de nombreux problèmes techniques survenus au cours de cette étude. Il est probable que le nombre de sujets soit augmenté par la suite afin de permettre une analyse plus fine des résultats.

Cependant, les principaux résultats de cette étude sont :

- Augmentation significative du seuil de douleur au chaud en Hypnose mais pas en VR
- Effets des CPM observé dans les deux groupes en contrôle mais en condition expérimentale, nous ne l'avons retrouvé qu'en hypnose
- Baisse du rythme cardiaque dans les deux groupes mais celle-ci s'accompagnait d'une hausse de la RMSSD en VR seulement.

Cette étude vient d'être rédigée, les résultats n'ont été que brièvement discuté avec l'équipe scientifique d'HypnoVR et mon directeur de thèse. Il ne respecte pour le moment aucune norme. La bibliographie de cet article se trouve dans la bibliographie du manuscrit.

# A comparison of hypnosis and virtual reality hypnosis on heat pain thresholds and endogenous pain modulation system

## Authors

Claire Terzulli<sup>1,2</sup>, Christine Berlemont<sup>1</sup>, Coralie Giancesini<sup>2</sup>, Denis Graff<sup>2,3</sup>, André Dufour<sup>4</sup>, Chloé Chauvin<sup>2,5#</sup>, Eric Salvat<sup>5#</sup> Pierrick Poisbeau<sup>1#\*</sup>

Equal first and senior author (#).

## Affiliations

<sup>1</sup> Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg France.

<sup>2</sup> HypnoVR, Strasbourg France

<sup>3</sup> Anesthesiology, Clinique Rhéna, Strasbourg, France

<sup>4</sup> Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, Centre National de la Recherche Scientifique and University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

**Corresponding author: (\*)** Prof Pierrick Poisbeau, Institute of Cellular and Integrative Neurosciences (INCI CNRS UPR-3212), 8 Allée du Général Rouvillois, 67000 Strasbourg France. Phone: (+33) 6710070 / email: poisbeau@unistra.fr

**Running title:** Virtual reality hypnosis and hypnosis effects on heat pain thresholds

## Abstract

**Background:** Hypnosis and virtual reality are two non-pharmacological interventions that can be used in clinical setting to reduce pain. Virtual reality can be combined to hypnosis (virtual reality hypnosis). Yet, little is known on the efficacy of virtual reality hypnosis compared to a classical hypnosis session on pain threshold and on the endogenous pain modulation system. Hence, the objectives of this study were to compare the effects both techniques on heat pain thresholds and on conditioned pain modulation (CPM) effects, but also on heart rate and heart rate variability parameter.

**Methods:** 30 subjects were randomized into two groups, either Virtual Reality Hypnosis (VRH) or Hypnosis (15 per groups). Each subject was its own control. Heat pain thresholds were assessed using a QST apparatus and heterotopic cold stimulation were applied using a cold plate on the opposite hand. To elicit CPM effects, both stimulations were applied simultaneously. Heart rate has been recorded with an ECG from which the root mean square of successive difference was calculated.

**Results:** There was a significant increase in heat pain threshold in hypnosis group (mean difference: 1.1°C;  $p = .05$ ) but not in VRH (mean difference: 0.7°C;  $p > .2$ ). Although we elicited CPM effects in both groups in control condition (mean difference: 0.9°C;  $p = .02$ ; mean difference: 1°C;  $p = .013$  for hypnosis and VRH group respectively), we only found a significant CPM effect in hypnosis group during experimental condition (mean difference: 0.7°C;  $p = .012$ ; mean difference: -0.1°C;  $p = .94$  for hypnosis and VRH group respectively). Heart rate decreased in both groups during experimental condition compared to control condition ( $p = .0019$  and  $p = .0096$ ) for hypnosis and VRH group respectively. RMSSD was increased only in VRH group (control vs experimental condition:  $p = .026$ ).

**Discussion:** Hypnosis was more efficacious at increasing heat pain thresholds than VRH. Even if both techniques reduced heart rate, only VRH increased RMSSD. Finally, although there was a significant effect of CPM in control condition, it was still present only during hypnosis, not VRH. Hypnosis seems to be more potent to alleviate pain than VRH. These results need to be confirmed

**Key words (MESH):** Virtual reality, hypnosis, pain, analgesia, autonomic changes, thermal pain

## Introduction

Hypnosis is an altered state of consciousness characterized by focus attention, reduced peripheral awareness and a greater proneness to respond to suggestions, and is used in clinical setting as a non-pharmacological pain management technique<sup>244</sup>. The growing interest over the past decades to reduce the use of analgesics lies in limiting side effects of these molecules, it is now recommended to add at least one non-pharmacological pain management techniques<sup>269</sup>. Hypnosis is not the only tool that can be used by healthcare workers to reduce pain felt for one's can use distraction, pain education, music, or massage among others<sup>288 289</sup>. Virtual reality (VR) is emerging as one of these interventions since stand-alone VR headsets are available and affordable<sup>265</sup>. VR interventions consists of immersing a person in a 3-Dimensional world where stimulations can be multisensorial (e.g., visual, auditory, haptic) and in which that person can interact to various degree. Depending on the VR application used, VR effect on pain can be due to distraction or another psychological intervention that engage the patient toward lowering his/her pain<sup>193</sup>. VR applications can use meditation, biofeedback, or hypnosis techniques to reduce pain <sup>256 258 290 291</sup>.

Conditioned Pain Modulation (CPM) is used to assess endogenous pain modulation system and has gained interest in clinical setting for its efficiency has been identified as a risk factor in the development of chronic pain conditions<sup>292</sup>. CPM can be investigated using quantitative sensory testing, where a noxious conditioning stimulus (CS) is supposed to induce a change in the perception of a noxious test stimulus (TS) perception when applied in heterotopic location<sup>40</sup>. It has been investigating by applying various stimulation modalities<sup>285 293 294</sup>.

Hypnosis have been shown to modulate CPM effect depending on the hypnotizability of the tested population (i.e., high hypnotizable subjects (as opposed to low) have greater CPM effect when this mechanism is elicited during hypnosis <sup>294295</sup>. It also has been shown that VR enhanced CPM effects<sup>296</sup>. This being said, evidences are scarce and more studies are needed to confirm these results on CPM effect. The aim of this study is to explore the effect of both hypnosis and virtual reality hypnosis (VRH) on subjective pain, heart rate and CPM effects. As previously shown, hypnosis should increase CPM effect, we think that VRH should have the same effect. This decrease in pain felt should be correlated with a decrease in heart rate or an increase in heart rate variability.

## Methods

### Participants

After ethics board approval (CPP Ile-De-France III, approval date 04/02/2020) and signed written consent, 30 participants were included, 15 females and 15 males. Healthy volunteers, affiliated to the French social security system, were older than 18 years old. Exclusion criteria were unbalanced epilepsy, diseases that change pain perception (e.g., chronic pain conditions, diabetes), psychotic disorders, depression, hearing and/or visual impairments preventing the use of VRH, participating in another clinical study, in guardianship or unable to provide informed consent or refused to participate. Female subjects could not participate if they were pregnant or breastfeeding.

### Primary and secondary outcomes

The aim of this study is to compare the modulation of pain thresholds by hypnosis and VRH.

Secondary outcomes are to assess CPM efficacy while being hypnotized or while using VRH and to compare subjective pain rating modulation by hypnosis and VRH.

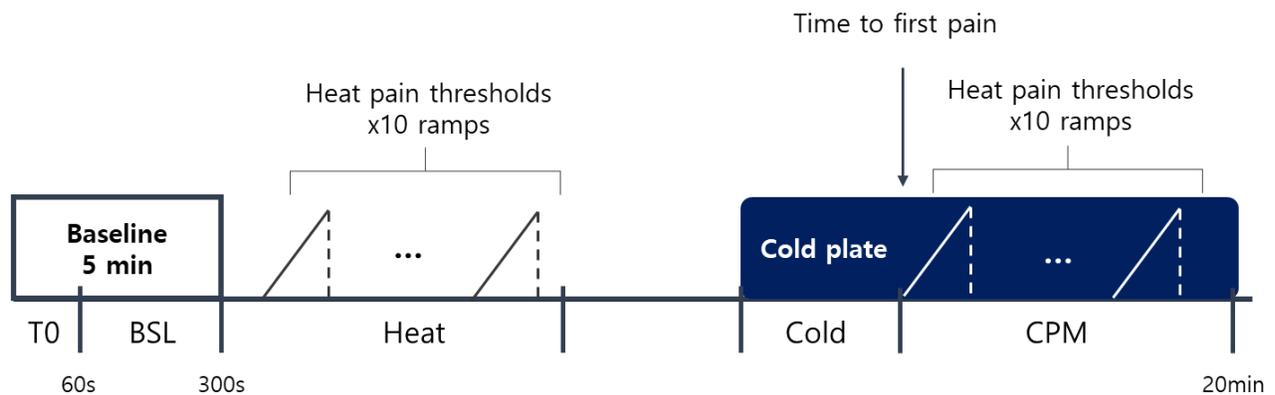
### Study design

This was a prospective, randomized, cross-over study. Randomization list was generated on this website (<http://www.jerrydallal.com/random/randomize.htm>). Each participant was his/her own control. Conditioned pain modulation protocol was applied as follow: heat pain threshold assessment on the left wrist (test stimuli -TS), when finished, cold nociceptive stimulation was applied on the right hand (conditioning stimulus -CS), when subjects started to feel cold pain, nociceptive heat stimulations were applied again on the left wrist (co-stimulation). Maximal cold and heat pain unpleasantness were reported by volunteers on a Visual Analog Scale (VAS) after each period (control (CTRL) and experimental (EXPE – Hypnosis or VRH). Cardiac rhythm was recorded throughout the experiment. See Figure 1 for detailed protocol.

### Virtual reality Hypnosis

The VR headset used was a Pico G2 4K, a stand-alone VR headset (4K LCD display with 3840 x 2160 screen resolution, 1920 x 2160 per eye; field of view: 101°; 6 degrees of freedom; refresh rate: 75Hz).

**Figure 1:** Study design. After 5 minutes of baseline ECG recording contact-heat pain thresholds were assessed with a thermode on the left wrist (x10 ramps). Afterward, subjects put their right palm on a cold plate set at 10°C. As soon as they're in pain, heat pain thresholds were assessed concomitantly. For heart rate analyses, the first minute of recording was referred as T0 value. The other 4 minutes of baseline as BSL. Heat, referred to noxious heat stimulation alone whereas Cold, referred to cold stimulation alone. Finally, CPM was used to referred to heterotopic noxious heat and cold stimulation. BSL: Baseline; CPM: Conditioned pain modulation.



Control condition – CTRL and Experimental condition – EXPE (VRH or Hypnosis) protocol

The sound was delivered by a Bose Mark II headset. The virtual reality application used was HypnoVR® ([www.hypnovr.io](http://www.hypnovr.io), Lampertheim, France). It is an application coupling three-dimensional, computer-generated, immersive visual sceneries (walk on the beach, scuba-diving, walk through a snowy mountain or in a forest, a journey through space or a walk in a parc where the 4 seasons follow one another; see fig. 1) with a standardized pre-recorded hypnotic script (including relaxing and analgesic suggestions) and a musical background. The hypnotic script was the same for all visual environments. Participants were given the opportunity to choose their preferred visual scenery, male or female voice for hypnotic suggestions and musical background among six melodies (named "Relaxation", "Lounge", "Serenity", "Symphonic", "Guitar", "World music"). The VRH session lasted 20 minutes. The first three minutes corresponded to the "induction period" to focus participant's attention, they were instructed to breathe at the same speed that a blue ball (this slow breathing exercise is made to induce cardiac coherence). This was followed by

comfort and pain relief suggestions (including changing sensations from pain to something else, reduction in pain, increases in comfort, changes in focus attention away from pain and increased ability to ignore pain). The session ended with 2 minutes of return to the normal conscious state.

## Hypnosis

Hypnosis session was made by a nurse specialized in pain management trained in hypnosis intervention. Prior to the session, the hypnotist asked the subject to indicate a place where he/she feel safe and/or comfortable, or an activity that he/she enjoyed. The hypnotist used this indication to build her hypnotic script. The session lasted 20 minutes. The first 5 minutes correspond to the induction period was scripted, followed by 13 minutes of suggestions of wellness, comfort, relaxation, and pain relief if the suggestions were merely the same for all subjects, the environment where the subject evolved changed according to his/her preference. The session also ended with 2 minutes of return to the normal conscious state.

## Conditioned pain modulation protocol

Subjects were comfortably seated in an armchair in a quiet room. Heat stimuli (TS) were applied with a QST stimulator (TCS II, QST.Lab, Strasbourg, France, [www.qst-lab.eu](http://www.qst-lab.eu)). The thermode was placed on the interior part of the left wrist. Heating surface was 10 cm<sup>2</sup> and decrease/increase speed of temperature was 20°C/s. Maximum temperature reachable was 60°C for 1 second. We used the limits method to assess heat pain threshold, temperature was increasing at 1°C/second and subjects were instructed to stop temperature increment by pressing a stop button. There were 10 ramps by sessions. After 5 minutes of baseline recording, a first ramp session was made to assess baseline heat pain threshold. When the 10 ramps were done, subjects were asked to put their right hand on a cold plate (CS; temperature fixed at 10°C). They had to report orally, or by an index movement, when they started to feel the cold stimulation as painful. If no pain report were made within 120 seconds, the experiment went on anyway. When they started to feel cold pain, another session of 10 heat ramps was made while they kept their right hand on the cold plate. At the end of each condition (Control condition – CTRL and experimental condition – EXPE (i.e., VRH or Hypnosis), volunteers were asked to rate the maximal pain unpleasantness they have felt on a VAS for heat and cold stimulations separately, extremities of the scale were “Not unpleasant at all” to “The most

unpleasant pain felt". Baseline thresholds (assessed during CTRL and EXPE condition) were compared with the ones obtained during CPM (assessed during CTRL and EXPE condition).

### Heart rate and heart rate variability

The electrocardiogram (ECG, beats/min) was acquired with BIOPAC ECG100C with a BIOPAC MP150 (BIOPAC System Inc, 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117, USA). Heart rate was analysed with Clampfit software (Molecular Devices, LLC. 3860 N First Street, San Jose, CA 95134, United States). Data file were epoched as follow: First value (T0) corresponds to the 1<sup>st</sup> minute of recording; "Baseline" corresponds to the average value of the first 5 minutes where no stimulation was made. To analyse heat stimulations ("Heat"), the maximal timeframe possible between triggers were selected, period ranged from 20 to 25 seconds. For cold plate stimulation ("Cold", before first pain report) we analysed the whole period (from when subject put their hand on the cold plate to the first trigger of the next heat stimulation session), period ranged from 15 to 120 seconds. Finally, "CPM" corresponds to the co-stimulation of heat and cold, it was analysed following the same steps as "Heat" period. Sampling rate was set at 500Hz. Pre-processing of ECG included 5th order Butterworth high pass filter of 0.5 Hz, and 50Hz Notch filter and then, by removing ectopic beats. The detection of R-R peak intervals allowed to the root mean square of successive RR interval differences (RMSSD) which was calculated with this formula:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i-1} - RR_i)^2}{N-1}}$$

One subject has been removed from RMSSD analysis due to artifacts leading to unreliable results.

### Data collection

Data were prospectively collected and included, demographic characteristics such as age, sex, number of previous hypnosis sessions and why (if any), motion sickness history, hypnotizability score (French version of Stanford from A<sup>236</sup>, the anxiety trait was assessed on the day of inclusion using a self-administered questionnaire, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>260</sup>. All the identifying information was removed from the database in accordance with regulations prescribed by the French data protection authority *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL n° 2213128).

## Statistical analysis

Results are expressed as mean  $\pm$  SD or mean  $\pm$  SEM for heart rate and heart rate variability. All the statistical analyses were made with Prism Graphpad (v6, GraphPad Software, Inc, San Diego, CA). The significance level was set at alpha = 0.05 for all analysis. Normality of the distributions was tested using the Shapiro–Wilk normality test. Correlation analyses were performed with Pearson r correlation. Differences between groups in baseline characteristics were analysed using unpaired t-test. Differences in thermal sensitivity between Control and Experimental conditions, but also heart rate and RMSSD were assessed using a two-way ANOVA with Dunn Sidak's correction for multiple comparisons post hoc test. Time to first pain differences were assessed with Wilcoxon match-paired signed-rank test and Mann Whitney tests. To assess the effect of the Experimental condition, results were compared with the control condition. To assess the differential effects of the experimental condition, VRH and Hypnosis results were compared.

**Table 1:** Demographic data of the overall population and by groups. Statistical test for comparison between groups: unpaired t-test.

	Hypnosis	VRH	All	Hypnosis vs VRH
Sex (n; %)	5 males (33,3%)	10 males (66,7%)	15 males (50 %)	
Age (years)	33,2 ± 12,6	34,9 ± 9,9	34,7 ± 11,1	p = 0.5
Hypnotizability (/12)	5,5 ± 3,1	5,5 ± 2,7	5,5 ± 2,9	p = 0.97
Trait anxiety (/80)	38,2 ± 12,2	40,1 ± 10,5	39,0 ± 11,2	p = 0.67

## Results

### Population

On the 30 healthy volunteers included, 15 were females and 15 males. Mean age was  $34.7 \pm 11.1$  years old with a range from 18 to 59 years old. Mean anxiety (personality trait) was of  $39.0 \pm 11.2$  out of 80. Average hypnotizability score was  $5.5 \pm 2.9$  out of 12 which is coherent with data in the general population<sup>235 236</sup>. No sex nor group differences were found in our sample demographic data. For detailed comparison, see Table 1.

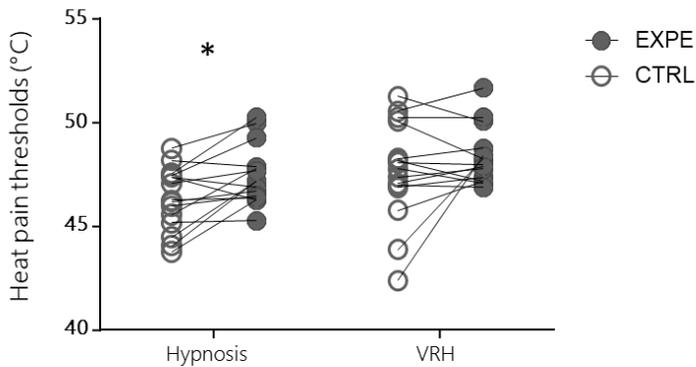
### Heat pain thresholds

Mean heat pain thresholds are shown in Fig 2.A. Mean threshold within Hypnosis group, during CTRL period was  $46.4 \pm 1.5$  °C and  $47.5 \pm 1.4$  °C during EXPE period. This increase of 1.1 °C is significant ( $p = .046$ ). Mean threshold within VRH group was  $47.7 \pm 2.4$  °C and  $48.4 \pm 1.4$  °C during CTRL and EXPE conditions respectively. This slight increase of 0.7°C is not significant ( $p = .26$ ). ANOVA results show an effect of the condition (CTRL vs EXPE;  $F(1,28) = 7.7$ ;  $p = .0099$ ) though there is no difference between Hypnosis and VRH groups (for CTRL condition,  $p = .089$  ; for EXPE condition,  $p = .29$ ).

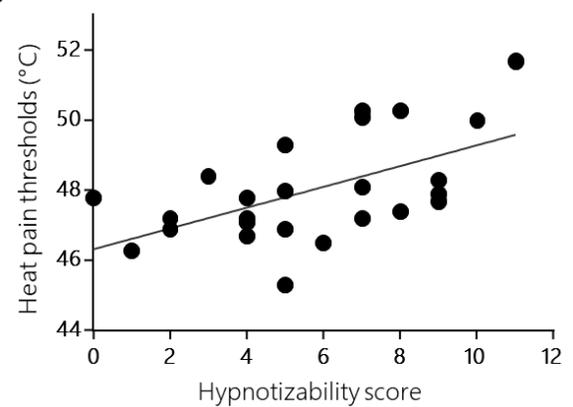
A positive correlation was found between hypnotizability and heat pain thresholds (Fig 2.B; Pearson  $r = .57$ ;  $p = .0026$ ) but not during co-stimulation heat pain thresholds (Pearson  $r = .27$ ;  $p = .18$ ). No correlation between trait anxiety scores and any pain thresholds have been found ( $p(\text{all}) > .5$ ).

**Figure 2:** A. Heat pain threshold for both groups in Control and Experimental condition. B. Correlation of each subject heat pain thresholds, assessed during the experimental condition with its hypnotizability score

2.A



2.B

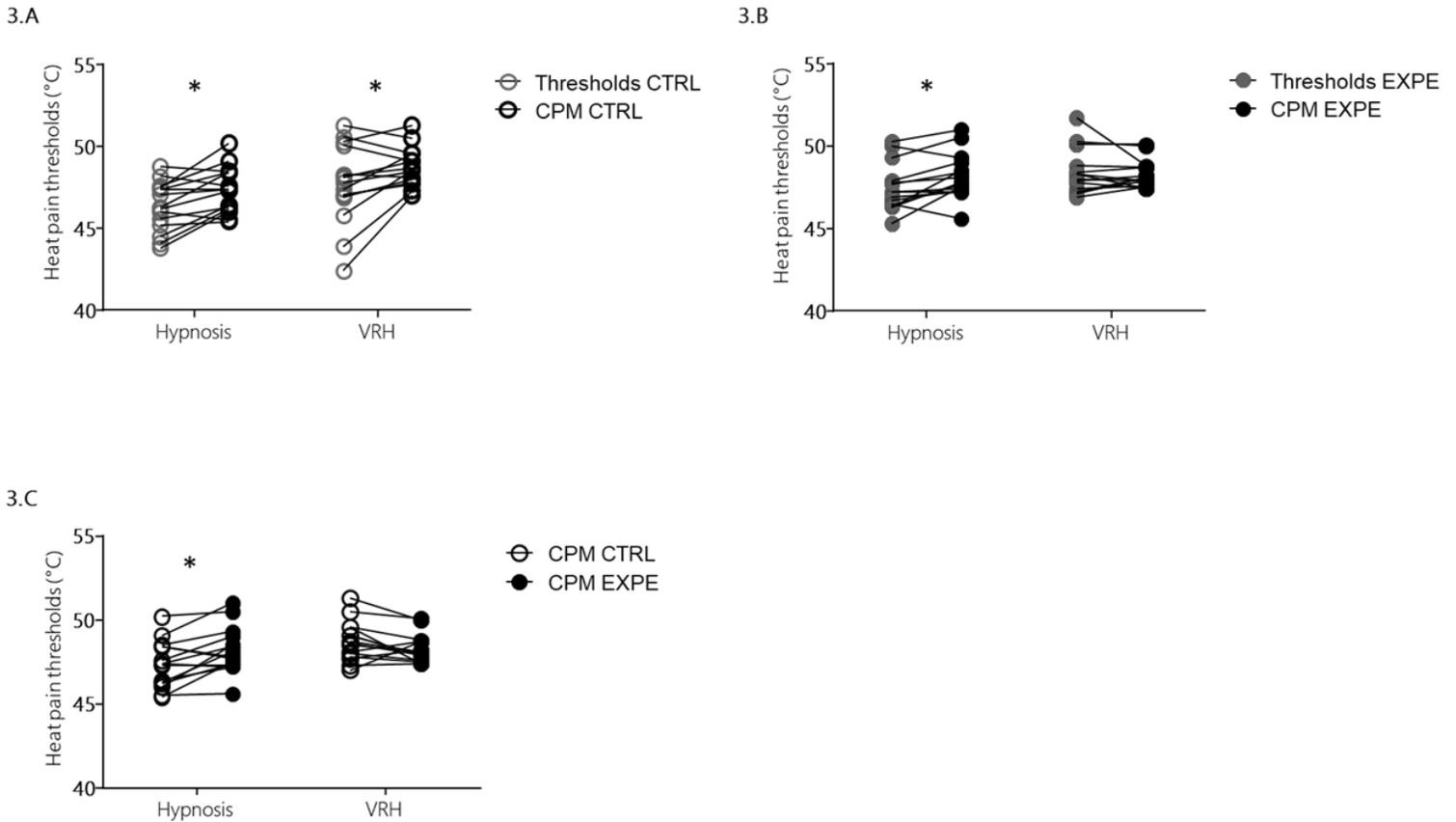


(Pearson  $r = .57$ ). CTRL: Control; EXPE: Experimental; VRH: Virtual reality hypnosis. \*:  $p < .05$

### CPM effects

In the VRH group, for CTRL condition, we found an increase of heat pain thresholds during CPM compared to baseline heat thresholds ( $48.7 \pm 1.2$  and  $47.7 \pm 2.4$  °C respectively; Fig 3A). Thus, there is a significant ( $p = .013$ ) mean increase of  $1.1$  °C of pain thresholds during co-stimulation compared to baseline heat pain thresholds. During EXPE condition, there was a non-significant decrease of heat pain thresholds during CPM compared to baseline pain thresholds ( $48.3 \pm 0.8$  and  $48.4 \pm 1.4$  °C respectively; mean decrease was  $-0.07$ °C;  $p = .94$ ; Fig 3.B). All in all, thresholds assessed during CPM decrease from  $48.7 \pm 1.2$  (CTRL condition) to  $48.3 \pm 0.8$ °C (EXPE condition). This decrease is not significant (mean decrease:  $-0.44$ °C;  $p = .17$ ; Fig 3.C).

**Figure 3:** A. CPM effect for both groups during control condition. B. CPM effect for both groups during experimental condition. C. Comparison of CPM effect for both groups. CTRL: Control; EXPE: Experimental; VRH: Virtual reality hypnosis. \*:  $p < .05$



In the Hypnosis group, for CTRL condition, we found a significant increase from heat pain thresholds ( $46.4 \pm 1.5$  °C) to threshold assessed during CPM ( $47.3 \pm 1.4$  °C) (Mean increase:  $0.96$  °C;  $p = .02$ ; Fig 3.A). During EXPE condition, when comparing thresholds assessed during hypnosis only to thresholds assessed during hypnosis + CPM, we found a significant increase ( $47.5 \pm 1.4$  and  $48.2 \pm 1.4$  °C respectively; mean increase:  $0.7$  °C;  $p = .012$ ; Fig 3.B). Finally, thresholds assessed during CPM increased from  $47.3 \pm 1.4$  (CTRL condition) to  $48.2 \pm 1.4$  °C (EXPE condition), which yielded a mean significant increase of  $0.83$  °C;  $p = .005$ ; Fig 3.C). No difference between groups were found during CPM ( $p$  (all)  $> .05$ ).

## Time to first pain

In VRH group, there was no difference between EXPE and CTRL condition on the time elapsed on the cold plate to elicit pain (i.e., Time to First Pain – TFP), (mean values:  $74.5 \pm 46.0$  and  $84.2$  °C in CTRL and EXPE condition respectively; Wilcoxon matched-pairs signed rank test;  $p = .195$ ;  $n = 15$ ). On the contrary, there was a significant increase of TFP among Hypnosis group during EXPE compared to CTRL condition (mean values:  $73.0 \pm 47.0$  and  $96.9$  °C in CTRL and EXPE period respectively;  $p = .023$ ;  $n = 15$ ). No difference between CTRL periods were found (Mann-Whitney test,  $p = .84$ ) nor between EXPE conditions (Mann-Whitney test,  $p = .5$ ).

## Subjective pain rating

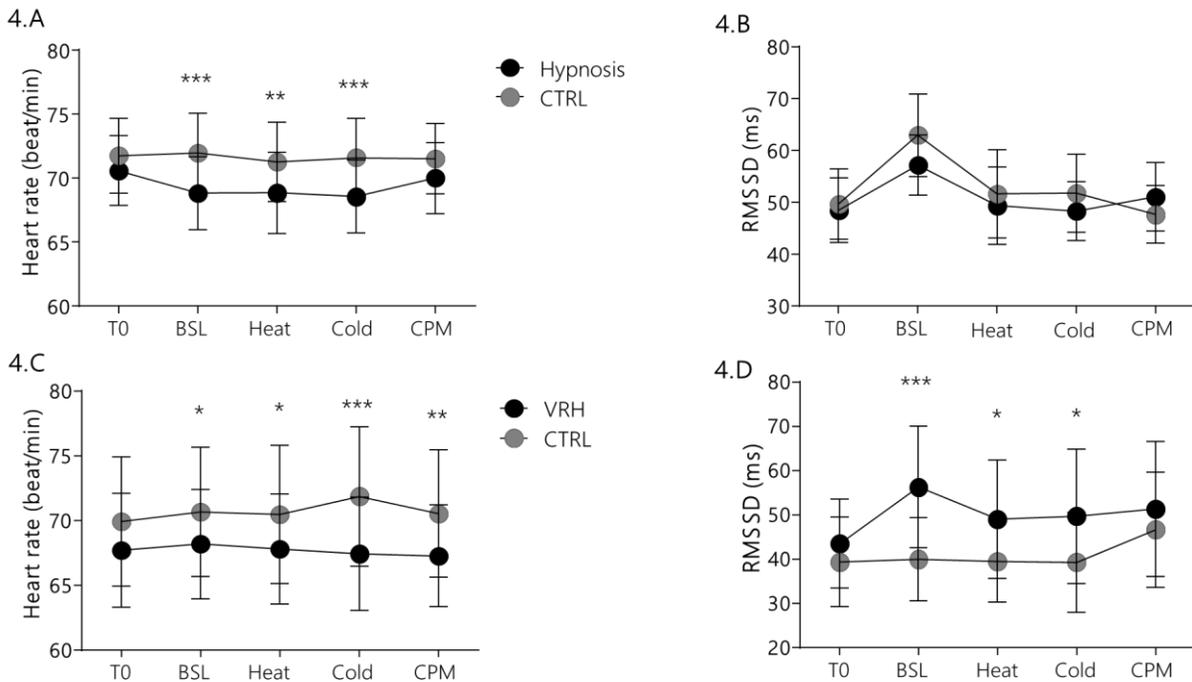
Subjective pain rating in VRH group were  $5.7 \pm 1.5$  (/10) for heat and  $3.6 \pm 2.9$  (/10) for cold in CTRL period and  $5.1 \pm 1.9$  for heat and  $2.9 \pm 2.4$  for cold in EXPE period. Within Hypnosis group we obtained  $6.4 \pm 2.0$  for heat and  $3.9 \pm 2.5$  for cold during CTRL period and  $5.6 \pm 2.2$ ,  $3.5 \pm 2.4$  for heat and cold during EXPE period. No difference between period were found for heat and cold pain unpleasantness (Paired t-tests;  $p$  (all)  $> .1$ ). Similarly, no difference between groups was found in CTRL and EXPE periods (Unpaired t-tests;  $p$  (all)  $> .3$ ).

## Physiological signals

### Heart rate

Mean heart rates at T0 are similar in CTRL and EXPE period (mean difference: 1.2 bpm;  $p = .48$ ), there is a decrease in mean heart rate in EXPE compared to CTRL conditions. See Fig 4.A and 4.C. An effect of hypnosis on heart rate was found ( $F(1, 14) = 14.4$ ;  $p = .0019$ ), there is a significant decrease during the hypnosis session compared to CTRL. The mean differences are: 3.2 bpm ( $p = .0004$ ), 2.4 bpm ( $p = .0095$ ), 3.1 bpm (.0007) and 1.5 bpm ( $p = .21$ ) at Baseline, during heat stimulation, during cold stimulation and during co-stimulation respectively. We have found similar results in VRH ( $F(1, 14) = 11.07$ ;  $p = .0096$ ). Mean differences are: 1.9 bpm ( $p = .104$ ), 2.1 bpm ( $p = .0532$ ), 2.3 bpm ( $p = .03$ ), 3.7 bpm ( $p = .0002$ ) and 3.0 bpm ( $p = .0027$ ) at T0, baseline, during heat stimulation, during cold stimulation and during co-stimulation respectively. No difference between experimental period were found ( $F(1, 28) = .34$ ;  $p = .5663$ ).

**Figure 4:** A. Mean heart rate for hypnosis group throughout the experiment during control and experimental condition. B. mean RMSSD for hypnosis group throughout the experiment during control and experimental condition. C. Mean heart rate for VRH group throughout the experiment during control and experimental condition. D. mean RMSSD for VRH group throughout the experiment during control and experimental condition. CTRL: Control; BSL: Baseline; CPM: conditioned pain modulation. \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$



## RMSSD

There is no difference between CTRL and EXPE condition among Hypnosis group concerning RMSSD and no effect of time (See Fig 4.B;  $F(1, 14) = 0.57$ ;  $p = .64$ ). On the contrary, VRH induced an increase in RMSSD (Fig 4.D;  $F(1, 13) = 6.84$ ;  $p = .026$ ), an interaction time x condition was found ( $F(4, 52) = 2.83$ ;  $p = .037$ ). Multiple comparisons yielded no difference between CTRL and VRH at T0 ( $p = .6$ ) and during CPM ( $p = .47$ ), but significant increase in RMSSD during VRH at, baseline (mean difference = 16.3;  $p < .0001$ ), Heat (mean difference = 9.6;  $p < .012$ ), Cold (mean difference = 10.4;  $p < .0053$ ).

## Discussion

This study is the first to our knowledge to compare clinical hypnosis, that was not previously recorded, to VRH (e.g., a scripted hypnosis in VR) on pain thresholds and on the CPM effect. We have found an increase in heat pain threshold during hypnosis (compared to control) but not during VRH. These results are contradictory with previous studies we have made. Indeed, we have previously shown that VRH increased heat pain thresholds of about 0.7°C, with a thermode whose heating surface were smaller (1.2cm<sup>2</sup>) (Terzulli et al., *In press*). Stimulation surface size is known to be negatively correlated with thermal pain thresholds<sup>297</sup>. Though we have elicited CPM effect in both groups during CTRL condition, we did not observe any CPM effect in VRH group during EXPE condition. Indeed, this effect in EXPE condition has been found only in hypnosis group. This is contradictory with the results obtained by Mehesz and collaborators<sup>296</sup>. It may be explained by the choice we have made concerning stimulation types (Contact heat *versus* electrical stimulations for TS and cold plate *versus* cold pressor test (an icy water-filled bucket where one can immersed his whole arm) for CS), which are known to modulate CPM effects<sup>38</sup>.

We have found that RMSSD was increased during VRH and not hypnosis (compared to CTRL condition). Some studies showed that hypnosis induce an increase in heart rate variability in both time<sup>298</sup> and frequency domain<sup>299</sup>, even some others did not<sup>298 300</sup>. As groups were similar in term of age, this could not explain this result. Mean heart rate reduction in both VRH and hypnosis is interesting as it is contradictory with our previous study where mean heart rate was similar in CTRL and VRH condition. Finally, the positive relationship between hypnotizability scores and heat pain thresholds during hypnosis and VRH is consistent with other studies on hypnosis and was not previously shown with VRH.

All in all, this study shows that hypnosis and not VRH positively modulates CPM effects. This can be considered in clinical setting as hypnosis can enhance endogenous pain modulation system, especially among highly hypnotizable subjects. Due to the scarcity of studies exploring this relationship, more work is needed on this topic. It would be of great interest to explore the effect of multiple hypnosis sessions on CPM efficiency, as this mechanism is often impaired in chronic pain patients.

## IV – Discussion

Les résultats des trois études étant discutés dans les articles de cette thèse, l'objectif est ici de les mettre en commun et en perspective les uns des autres. Ainsi, la discussion sera structurée de la façon suivante : (1) Résumé individuel des principaux résultats de chaque étude, (2) discussion de l'impact d'HypnoVR sur les douleurs aiguës expérimentales, en lien avec les résultats rassemblés ici et (3) mise en perspective et projets de recherche et développement.

### *Résumé des principaux résultats des trois études*

Au cours de cette thèse, nous avons mené trois expériences qui visaient à voir si l'application HypnoVR avait un effet antalgique et par quels moyens cet effet était potentiellement atteint. L'application a certes beaucoup évolué au fil de ces trois années, notamment par l'ajout de nouveaux environnements visuels et de nouvelles ambiances musicales. Cependant, le discours hypnotique utilisé dans les études est resté le même, il est nommé « Douleur Adulte ». Sa construction doit permettre de réduire la perception douloureuse des patients via l'incorporation de suggestion d'antalgies et de bien-être.

L'étude 1, conduite sur 60 sujets sains, a mis en évidence une augmentation des seuils de douleur de 0,74°C en moyenne en VRH par rapport à sans VRH. La taille d'effet calculée est de 0,38 (D de Cohen). Cela correspond à une faible taille d'effet. Considérant l'absence d'effet de la VR sur le complexe N2 P2 de potentiels évoqués à la douleur, cette augmentation des seuils n'est pas provoquée par un changement d'intégration de l'information nociceptive par SI, ou ne reflète pas un phénomène de distraction attentionnelle. Les exercices respiratoires ont permis d'abaisser significativement la FR tout au long de l'expérience. Cependant, nous n'avons pas observé d'effet de la VRH, tant sur le HR que sur les composants de HRV temporelles mesurés. En revanche, nous avons observé une augmentation du score de l'ANI en VR, indiquant une augmentation du tonus parasympathique et donc, potentiellement d'une forme de confort.

L'étude 2, nous a permis de mettre en évidence une baisse de la perception de l'intensité douloureuse (-33%) mais aussi du désagrément (-40%) causé par la douleur en VR lors de stimulations nociceptives froides d'intensité moyenne (EVA 4 /10), on retrouve des résultats similaires dans la littérature, sur d'autres types de population (par exemple, -36% d'intensité douloureuse perçue après une séance de VRH, chez des sujets avec des douleurs neuropathiques

<sup>301</sup>. Nous avons également retrouvé l'abaissement de la FR due aux exercices respiratoires. Contrairement à l'étude 1, nous avons cette fois-ci observé une baisse significative du HR moyen en VRH et en CTRL, sans différence entre les groupes, cela pourrait s'expliquer par le changement de fauteuil entre les deux études. En effet, le fauteuil utilisé dans l'étude 2 était plus large, avec des accoudoirs et un dossier suffisamment haut pour pouvoir reposer sa tête. En revanche, une augmentation de la RMSSD (donc de la HRV) est observée dans le groupe VRH pendant la baseline. Cette augmentation transitoire est sans doute liée aux exercices respiratoires, il a été montré qu'une fréquence respiratoire de 6 cycles/minutes module plus fortement le rythme cardiaque via le phénomène d'ASR<sup>279</sup>. Via cette étude, nous voulions également comprendre quels pouvaient être les facteurs pouvant permettre d'anticiper si l'exposition à la VR aura un effet analgésique sur un individu donné. D'après nos résultats, il y a une corrélation positive entre l'anxiété en tant que trait de personnalité et la réduction de la perception douloureuse. Cependant, même si ce résultat, qui nécessiterait d'être répliqué, est intéressant, il est difficilement applicable en clinique, où cette information est rarement connue. En revanche, ni l'âge, le sexe ou l'hypnotisabilité du sujet ne semble pouvoir prédire l'efficacité de l'application (i.e., caractérisée par la baisse de la perception douloureuse et évaluée par des EVA).

Enfin, l'étude 3 avait vocation à comparer l'hypnose classique (faite par une professionnelle) à HypnoVR, mais également à évaluer l'impact de ces deux techniques sur les contrôles descendants de modulation de la douleur via un protocole de CPM. Nous avons observé un effet positif de l'hypnose sur les seuils de douleur, mais n'avons pas réussi à reproduire cela avec la VR, ce qui est en contradiction avec la première étude, peut-être notre échantillon était-il trop faible. Nous avons cependant réussi à induire le phénomène de CPM au sein des deux groupes, mais seule l'hypnose semble avoir un effet sur les CPM (diminution de l'effet des CPM), le seuil est significativement plus élevé lors de la costimulation en hypnose qu'en contrôle. Le rythme cardiaque était quant à lui plus bas dans les deux conditions expérimentales qu'en condition contrôle. En VR, nous avons observé une augmentation de la RMSSD pendant la phase des exercices respiratoires en VR par rapport au contrôle. Cela est cohérent avec les résultats de l'expérience 2. Nous ne retrouvons pas cet effet en hypnose.

## *Impact de la structure d'HypnoVR sur les douleurs et les paramètres autonomes considérés*

### *Phase d'induction hypnotique*

L'ensemble de ces résultats nous indique que la structure des scénarios HypnoVR permet une réduction de la perception douloureuse et impacte certains des paramètres physiologiques mesurés, notamment durant la phase d'induction hypnotique qui est la source majoritaire de modifications physiologiques. En effet, les exercices respiratoires permettent de réduire la fréquence respiratoire de manière rapide et importante. L'objectif initial de ces exercices est de faire chuter la FR à 6 cycles/minute afin d'atteindre un état de cohérence cardiaque. C'est-à-dire une synchronisation des hautes fréquences composant le rythme cardiaque avec celles de la fréquence respiratoire (c'est l'ASR).

Cependant, d'après les résultats de ces trois études, on voit que de nombreuses personnes ont une FR moyenne plus élevée que 6 cycles/minute. Il semblerait qu'environ 35% des sujets testés (moyenné sur toutes les expériences) ne parviennent pas à arriver à au moins 7 cycles/minutes. Lorsque le support visuel des exercices respiratoires disparaît (i.e., la sphère bleue dans les scénarios HypnoVR), seuls 40% des sujets parviennent à garder une fréquence respiratoire entre 8 et 6 cycles/min. Si un lien direct entre respiration profonde et douleur n'est pas prouvé<sup>51</sup>, ces exercices respiratoires permettent de faire pencher la balance vagale en faveur du SNP, la respiration profonde favoriserait donc un état de relaxation<sup>64 66</sup>.

En faveur de cet argument, on retrouve la baisse du nombre de pics non-spécifiques de la douleur (i.e., pics spontanés) lors de la baseline en VR par rapport à sans VR. A cela s'ajoute l'augmentation du score de l'ANI, ainsi que celle de la RMSSD, associée à la baisse du HR. Ces résultats semblent indiquer une augmentation du tonus parasympathique et une baisse de la vigilance<sup>54 56</sup>. Cependant, ces modifications des paramètres physiologiques ne sont que transitoire. En effet, si la baisse du HR est visible tout au long des études 2 et 3, la RMSSD atteint son maximum pendant les exercices respiratoires avant de retourner à la normale pendant le reste des expériences.

### *Phase de suggestions*

Une fois l'induction en hypnose terminée, les suggestions d'analgésie et de bien-être remplacent les exercices respiratoires. Lors de la phase de suggestion, le sujet doit normalement se trouver dans un état d'hypnose et donc être plus sensible aux suggestions. Cependant, il n'existe pas de

marqueurs physiologiques propre à l'hypnose permettant de vérifier si sa suggestibilité à effectivement augmentée. Si une augmentation de la proportion des ondes thêta est souvent rapportée en hypnose, on retrouve cela aussi dans la méditation par exemple. Comme les suggestions demandent au sujet de ne pas prêter attention aux stimulations extérieures, il devrait donc être moins sensible aux douleurs provoquées. Les résultats des études menées jusqu'ici semblent l'indiquer. En effet, lors de la première étude, nous avons observé une hausse des seuils de douleur et la seconde étude révèlent une baisse de la perception douloureuse, tant au niveau de l'intensité que du désagrément de la douleur. Il faut cependant mettre ces résultats en perspective de ceux de la troisième étude où nous n'avons pas mesuré de hausse des seuils au chaud ni de baisse de la sensation de douleur au froid. Pour la première modalité évaluée, peut-être est-ce dû à un échantillon trop faible, en effet, l'abaissement des seuils ne semble pas être systématique et robuste (faible taille d'effet). En revanche, le fait que nous n'ayons pas retrouvé les mêmes résultats pour la perception douloureuse du froid dans l'étude 3 que dans la 2<sup>ème</sup> étude est plus déconcertant car cet effet semble robuste et important (-40% pour le désagrément de la douleur). Une des explications plausibles de ces résultats divergeant pourrait venir des capacités attentionnelles que le sujet doit mobiliser lors du protocole de CPM. En effet les participants doivent prêter attention à l'augmentation continue des stimuli chauds et au ressenti douloureux du froid afin de prévenir l'expérimentateur au moment où il commence à avoir mal.

Au vu de l'absence d'effet de la VR sur les potentiels évoqués à la douleur, il semblerait que le potentiel effet analgésique d'HypnoVR ne passe pas par une diminution de l'intégration sensori-discriminative des stimuli nociceptifs. Ce résultat est cohérent avec ceux de Lier et collaborateurs (2020)<sup>192</sup>, ils ont en effet montré que l'application de VR testée dans leur étude, n'avait un impact sur les potentiels évoqués que si les sujets pouvaient interagir avec le monde virtuel, donc avec une application de VR active et non passive. HypnoVR ne semble donc pas être une application suffisamment distractive pour réduire l'intégration sensori-discriminative des stimuli appliqués. Son effet analgésique semble cependant dépendant de la suggestibilité des sujets contrairement à d'autres dispositifs de VRH qui ne mettent pas en évidence une telle corrélation<sup>302</sup>. On retrouve en effet dans nos études, une corrélation positive entre le changement des seuils de douleur en VR et la suggestibilité dans l'étude 1 et 3 (respectivement : Pearson  $r = 0,32$  ;  $p = 0,015$  et  $r = 0,57$  ;  $p = 0,0026$ ). On voit que la corrélation entre suggestibilité et seuils de douleur est plus grande dans l'étude 3 (corrélation faible à modérée). Il faut rappeler que nous avons utilisé deux échelles

différentes afin d'évaluer la suggestibilité. Comme développé en introduction, l'échelle de Barber (étude 1) évalue la suggestibilité, alors que l'échelle de Stanford (étude 2 et 3) évalue la suggestibilité hypnotique, même s'il faut souligner qu'il y a une forte corrélation entre les scores des deux échelles <sup>241 243</sup>.

En revanche, l'hypnotisabilité, n'est quant à elle pas un facteur indicateur d'une potentielle baisse de la perception douloureuse car aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les scores aux EVA et l'hypnotisabilité des sujets (évaluée via l'échelle de Stanford). En revanche, l'anxiété des sujets comme trait de personnalité est un indicateur de la puissance de l'effet antalgique, ce qui est cohérent avec la littérature. Tang et Gibson (2005)<sup>303</sup> ont également mis en évidence une baisse de la perception douloureuse, sans augmentation des seuils de douleur, fonction des scores d'anxiété (STAI-Trait). Cela étant dit, on ne peut pas exclure que ces résultats ne valent que pour les sujets sains dans un contexte expérimental donné. L'anxiété d'état évaluée au début de l'expérience 2 était en moyenne très faible (environ 25 sur un maximum de 80).

Si une modification de l'intégration sensori-discriminative (par SI tout du moins) n'est pas à l'origine de l'effet analgésique de la VR, peut-être est-il dû à une modulation par les contrôles descendants. Nous avons donc cherché à mesurer l'impact des contrôles descendants via un protocole de CPM dans la 3<sup>ème</sup> étude. Bien que nous ayons réussi à induire un effet de CPM en contrôle, cet effet n'est pas retrouvé en VR. En effet, lors de la phase contrôle, parmi les 15 sujets testés, 10 ont eu un effet de CPM positif, c'est-à-dire que leur seuil a augmenté, 3 sujets ont eu un effet de CPM négatif (leur seuil a baissé lors de la costimulation nociceptive) et 2 n'ont pas eu d'effet de CPM. Lors de la phase VR, seulement 3 sujets ont eu un CPM positif, 2 négatifs et 10 n'ont eu aucun effet. Il semblerait que la VR ait aboli l'effet du CPM chez la majorité des personnes testées.

Au vu des résultats de ces études, il est légitime de se demander si l'hypnose en réalité virtuelle est comparable à l'hypnose classique. Si l'on déstructure HypnoVR, on voit que c'est un enregistrement audio d'un discours hypnotique, plus, un monde virtuel immersif. La question est donc est-ce que l'hypnose préenregistrée est de l'hypnose ? L'hypnose préenregistrée est souvent utilisée en recherche<sup>253 254 256 272 301</sup>, et on voit que les réponses aux suggestions augmentent, l'effet antalgique de l'hypnose est retrouvé, que l'hypnose soit faite en direct ou qu'elle soit préenregistrée. Cependant, la magnitude de l'effet n'est pas la même. Ainsi, l'hypnose préenregistrée, bien que moins efficace que l'hypnose en direct, permet néanmoins d'augmenter les seuils (ou réduire la

perception douloureuse). On s'affranchit cependant du facteur humain, or, une étude a montré lors d'une hypnose, les taux d'ocytocine et de cortisol de l'hypnopraticien ainsi que du sujet augmentent et diminuent respectivement au cours de l'hypnose<sup>304</sup>. Suggérant qu'une relation, peut-être d'empathie, entre l'hypnopraticien et le sujet se crée.

Une autre différence entre la VRH et l'hypnose est le fait de garder ou non les yeux ouverts. La littérature nous indique que cela n'est pas un facteur limitant, il est possible de passer dans un état d'hypnose malgré l'ouverture des yeux<sup>305</sup>. Les résultats des études que nous avons menées indiquent qu'un échantillon de 15 personnes suffit pour mettre en évidence une augmentation des seuils de douleur en hypnose, mais pas en VR. Aucune de ces conditions n'a permis de mettre en évidence un effet sur la perception douloureuse au froid. En revanche, on ne peut pas exclure un biais méthodologique dans la façon d'évaluer la perception douloureuse. En effet, l'évaluation s'est faite à la fin de chaque condition. Nous demandions d'évaluer la douleur maximale ressentie lors des stimulations chaudes puis froides. Cependant, les stimulations chaudes correspondent à deux séries de 10 stimulations. La stimulation froide est quant à elle tonique (entre 2 et 6 minutes). La costimulation rend peut-être plus compliquée l'évaluation des deux modalités de stimulation, surtout en considérant le fait que les sujets devaient séparer différents aspects de la douleur (l'aspect sensori-discriminatif (intensité) de l'aspect émotionnel (désagrément)). De plus, l'hypnose ne semble pas avoir d'impact sur l'effet des CPM alors qu'il n'est pas visible en VR (effet CPM en CTRL =  $1,05 \pm 1,62$  °C ; en VR =  $-0,06 \pm 0,96$  °C ;  $p = 0,035$ ), ce qui laisse penser que l'effet antalgique de la VR (ou tout du moins, de cette application) emprunterait les mêmes voies que les CPM (cf Figure 15).

Les paramètres physiologiques ne semblent pas non plus être affectés de la même manière par les deux techniques : si le rythme cardiaque est plus bas dans chacune des conditions expérimentales par rapport à leur contrôle durant les premières phases de l'expérience, il remonte en hypnose lors de la costimulation et ne diffère plus du HR mesuré en contrôle. Il reste significativement plus bas en VR lors de la costimulation. De même, la RMSSD augmente significativement pendant la baseline en VR (par rapport à son contrôle), en revanche en hypnose, cette augmentation de RMSSD n'est pas significative. En effet, on retrouve aussi une augmentation de HRV en contrôle (i.e., sans VR ni hypnose) dans le groupe Hypnose lors de la baseline mais celle-ci est absente dans le groupe VR. Les sujets étaient dans les mêmes conditions de confort et de lumière dans les deux groupes, la

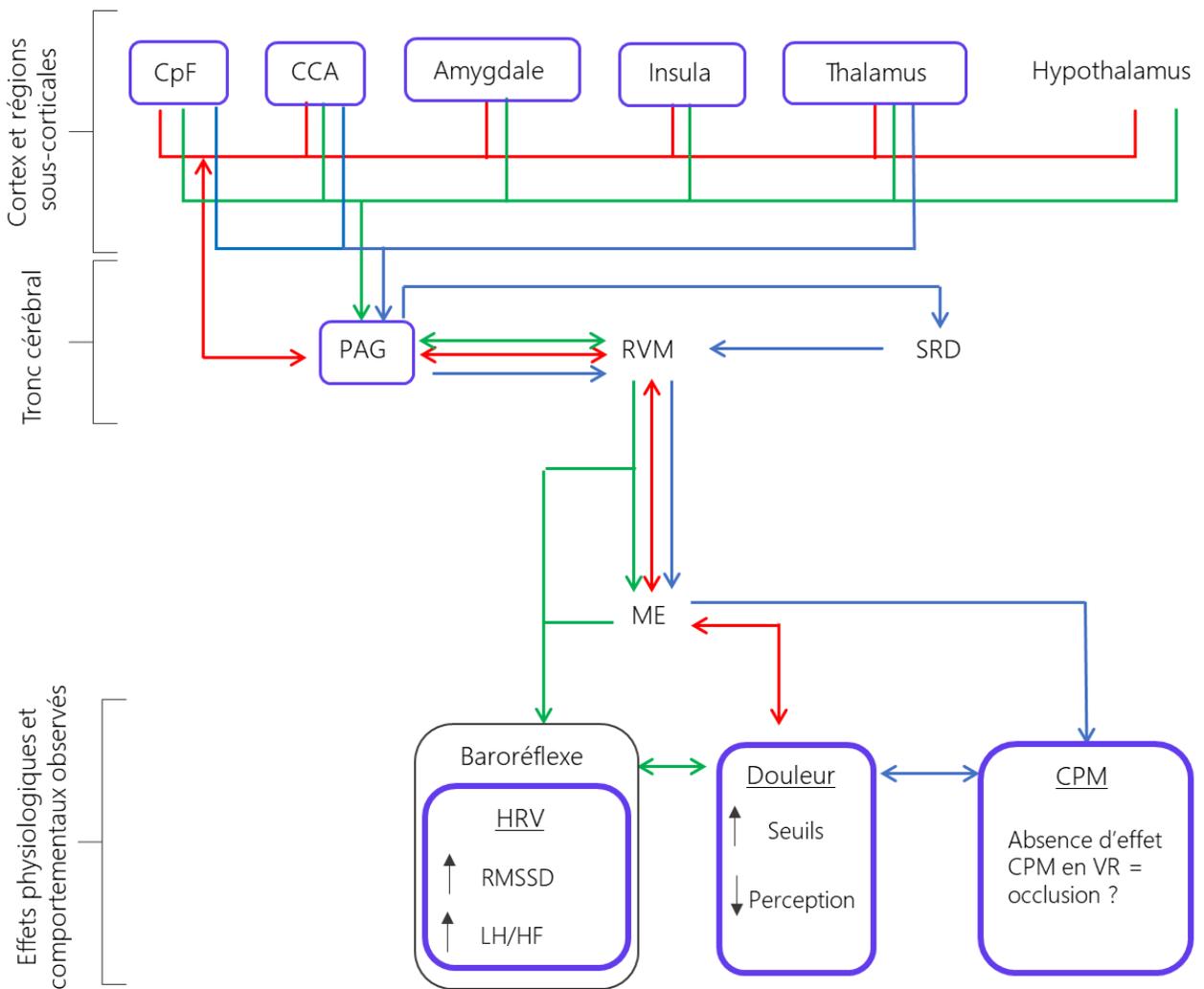
seule différence était la présence ou non de l'hypnopratricienne. Peut-être la présence d'une personne supplémentaire, plus âgée qui plus est, a mis les sujets plus en confiance et donc les a plus détendu.

Il nous reste à voir quels pourraient être les mécanismes sous tendant l'effet antalgique d'HypnoVR. Il y a des interactions bidirectionnelles entre douleur et système nerveux autonome. Par exemple, une stimulation nociceptive va activer le système nerveux sympathique (e.g., il y a une dilatation des pupilles). D'un autre côté, perturber la balance homéostatique sympathique/parasymphatique, par une élévation de pression sanguine (naturelle ou artificielle) induit une baisse de la sensibilité douloureuse<sup>306 307</sup>. La corrélation négative entre la pression sanguine et les seuils de douleur qui a souvent été retrouvée, pourrait être médiée par l'activité des barorécepteurs<sup>49 308</sup>. En faveur de cet argument, il a été montré qu'une augmentation de la pression sanguine s'accompagnait d'une augmentation de l'effet des CPM<sup>309 310</sup>. Nous n'avons cependant pas mesuré la pression sanguine dans nos études, mais nous pouvons nous baser sur des indices indirects de l'activité du baroréflexe, c'est-à-dire sur les paramètres de variabilité du rythme cardiaque. Notamment sur les basses fréquences du rythme cardiaque<sup>311 312</sup>, il a notamment été montré une relation entre les LF, le ratio LF/HF et la baisse de perception douloureuse de stimulations froides nociceptives<sup>62</sup>. Or, nos résultats indiquent que l'application HypnoVR module le ratio des LF/HF (comme on le voit dans l'augmentation du ratio en VR lors de l'enregistrement de base au cours de l'expérience 2). On peut donc imaginer que grâce aux exercices respiratoires, et de par les propriétés immersives de la VR<sup>275</sup>, HypnoVR modulerait l'activité cardio-respiratoire et l'activité du baroréflexe. Ainsi, il est possible que l'apparente absence d'effet de la VR sur les CPM serait dû à une compétition du recrutement des voies descendantes de modulation de la douleur. Ainsi, certaines régions de la matrice de la douleur sont également impliquées dans la modulation du système nerveux autonome (i.e., le CpF, le CCA, l'amygdale, l'insula, le thalamus et l'hypothalamus, mais aussi la PAG et la RVM<sup>313 314</sup>). L'implication du CCA, de l'amygdale, de l'insula et de la PAG dans la modulation de l'activité du baroréflexe a également été mise en évidence<sup>315</sup>. De plus, parmi ces régions impliquées à la fois dans l'intégration du message nociceptif et de la modulation de l'ANS, certaines sont aussi importantes pour le recrutement des contrôles descendants (i.e., le CpF, le CCA, le thalamus, la PAG, RVM et le SRD)<sup>44 316 317</sup>. Ces interactions sont présentées en figure 15. De plus, Makovac et collaborateurs<sup>318</sup> ont montré que le recrutement des contrôles descendants (CPM), lors de stimulations nociceptives froides et l'interaction avec l'activité du baroréflexe se fait via les

connections fonctionnelles entre le CpF et la PAG et entre la PAG et la RVM. Cette corrélation négative entre ces connections fonctionnelles et l'effet des CPM est également corrélée négativement avec la modulation des LF. Ensuite, les études en IRMf de Patterson (2004, 2007)<sup>187</sup><sup>188</sup> mettent en évidence que la VR induit une baisse d'activité du CpF, du CCA, de l'amygdale, l'insula, du thalamus et de la PAG, des régions impliquées à la fois dans l'intégration du message nociceptif, mais aussi dans la régulation du SNA (Figure 15). Nos résultats s'ajoutent à ceux d'autres équipes mettant en évidence la modulation des LF et du ratio LF/HF par la VR<sup>275</sup>. Si l'on considère cette modulation des LF et la baisse de fréquence respiratoire (associée à une augmentation de la RMSSD), il est probable que les effets antalgiques d'HypnoVR impliquent par le recrutement du même réseau que l'analgésie liée au système nerveux autonome. Pour tester cette hypothèse, il faudrait mesurer plus directement l'activité du baroréflexe par la mesure de la pression sanguine qui devrait être plus élevée en VR en l'absence de stimulation nociceptive<sup>319</sup>. Il serait également important, pour savoir comment améliorer HypnoVR, de déterminer la part des suggestions hypnotiques, de la musique, de l'immersion et des exercices respiratoires sur la modulation des paramètres autonomes et sur la réduction de la perception douloureuse en séparant chacune des caractéristiques de l'application. La connaissance du réseau sous-tendant l'effet antalgique d'HypnoVR permettra de faire évoluer l'application afin de potentialiser cet effet. Ci-après, je vais vous présenter les pistes d'améliorations d'HypnoVR que nous avons exploré.

**Figure 15 :** Voies potentielles de l'effet d'HypnoVR

Interactions potentielles entre les systèmes nerveux autonomes (sympathique et parasympathique), le système de la douleur ainsi que les voies impliquées dans l'effet antalgique de la VR. Sont représentées les régions impliquées dans plusieurs de ces réseaux. La superposition de ces voies laissant penser que ces systèmes interagissent à plusieurs niveaux du système nerveux central, notamment dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière. CpF : Cortex préfrontal, CCA : Cortex Cingulaire Antérieur, PAG : Substance grise périaqueducale, RVM : Réticulée ventro-médiane, SRD : Sous-noyau réticulé dorsal, HRV : variabilité du rythme cardiaque, CPM : Contitioned pain modulation



- Système nerveux autonome
- Réseau impliqué dans la perception de la douleur
- Contrôles descendants
- IMRf en VR pendant une stimulation nociceptive (Hoffman et al., 2004)
- Nos résultats

### *Evolution de l'application*

Au cours de ces trois années, j'ai utilisé, 3 casques de VR différents, et 3 versions de l'application. Elle n'a eu de cesse de s'améliorer, passant de l'état de prototype lors de l'étude 1, à une version bien plus complète (+ 4 univers, + 3 musiques) lors de l'étude 3. A cela s'ajoutent les nombreux textes spécifiques à des gestes ou des indications médicales particulières (e.g., coloscopie, réanimation accélérée après chirurgie...) que je n'ai pas utilisé lors des différentes expériences car j'ai gardé le même texte (i.e., douleur). Maintenant, l'application et les discours sont disponibles dans près d'une dizaine langues, et ce chiffre ne cesse de grandir.

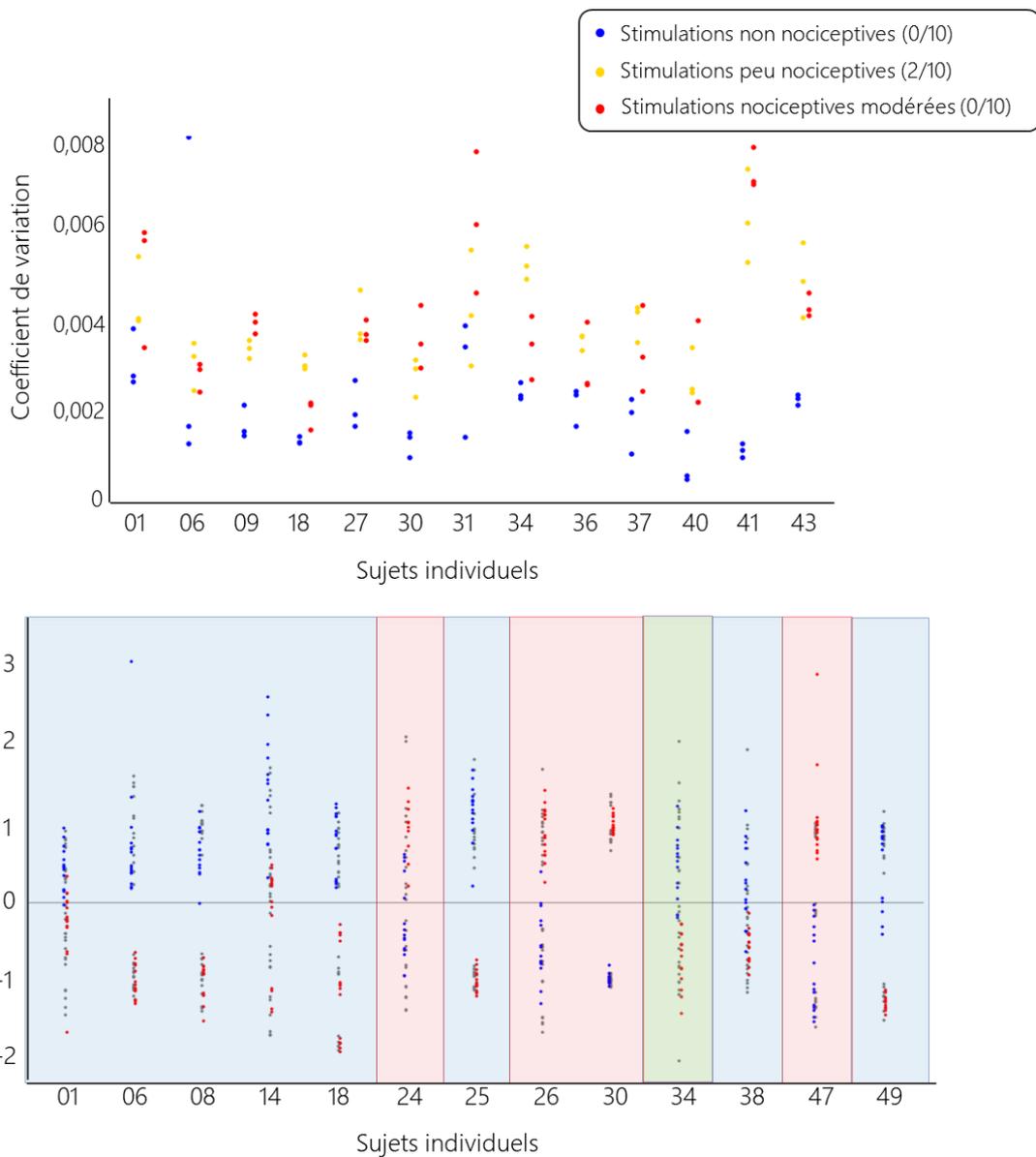
Si les résultats obtenus au cours de la thèse ne permettent pas d'améliorer directement l'application, ils donnent des pistes pour déterminer à quel public profitent le plus les effets antalgiques et relaxants d'HypnoVR dans son état actuel pour ainsi proposer une solution alternative aux patients qui ne tireraient pas de bénéfice de cette technique. Cependant, ces pistes peuvent être compliquées à exploiter, l'anxiété en tant que trait de personnalité n'est pas évalué en routine, tout comme la suggestibilité, or ce sont les deux seuls facteurs qui semblent influencer sur l'efficacité du dispositif d'après nos résultats. Il faudrait donc rajouter une étape de screening en plus dans le parcours de soin, on imagine bien en quoi cela compliquerait la tâche des soignants. L'idée est donc de pouvoir utiliser la quantité de données accumulées durant ces trois années afin de développer une application HypnoVR 2.0. C'est ce qui a été fait au travers divers partenariats avec des laboratoires (comme le laboratoire ICUBE) mais aussi des partenaires privés tels que I-Virtual, une entreprise développant un système permettant de monitorer le stress des patients à distance via des capteurs PPG sans contact (i.e., des caméras analysant l'oxygénation du sang). Ces partenaires avaient pour mission d'analyser sous un prisme différents les données recueillies. Ils ont utilisé notamment des approches de machine learning afin de faire évoluer l'application HypnoVR.

Deux versions différentes d'HypnoVR peuvent être développées pour améliorer l'expérience du patient et augmenter les propriétés antalgiques de l'application. Une première version a été pensée pour informer les cliniciens lorsque le patient ressent de la douleur, ou de l'inconfort. Cela a été imaginé comme un score qui varie en temps réel et informe le praticien. L'autre version a été pensée pour augmenter l'interactivité avec l'univers virtuel, au moyen du biofeedback. Ainsi, ce n'est plus seulement au soignant de contrôler l'état du patient, mais au logiciel, de s'adapter au patient en fonction de ses constantes physiologiques. L'avenir le plus probable d'HypnoVR serait

une combinaison de ces deux approches. Dans un premier temps, le logiciel s'adapte au patient puis si le niveau de douleur est trop élevé, le soignant en serait informé et pourrait ajuster la quantité de sédatifs/analgésiques pour abaisser le niveau de douleur.

**Figure 16** : Figures issues des analyses en machine learning de Cédric Champagnol Di-Liberti.

**A.** Classification des pics EDA en fonction de leur amplitude. **B.** Différenciation des patterns EEG par le classifieur Support Vector Machine (SVM). On voit que les stimulations non-nociceptives (en bleues) sont « en haut » et les stimulations évaluées à 4/10 par une EVA sont en bas pour le groupe bleu. On retrouve l'inverse dans le groupe rouge et le groupe vert correspondait soit au groupe bleu, soit au groupe rouge en fonction du sujet qui servait à faire l'apprentissage.



Le développement de ces futures applications HypnoVR ayant déjà commencé, je vais vous présenter le cheminement qui nous a permis d'aboutir à un prototype viable.

Lorsque le projet a démarré, l'objectif du partenariat avec le laboratoire ICUBE était d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la douleur et de développer un algorithme permettant de détecter de façon précoce une période de douleur. Les paramètres physiologiques considérés devaient être :

- (1) faciles à enregistrer (capteur simple d'utilisation permettant une installation rapide par le personnel hospitalier),
- (2) impactés rapidement par la douleur (de l'ordre de la seconde au moins),
- (3) facilement analysables (l'algorithme de traitement du paramètre physiologique ne doit pas être trop lourd pour pouvoir être effectué via un smartphone ou une tablette) et évidemment,
- (4) être suffisamment spécifiques de la douleur pour être fiable et ne pas avoir trop d'interférences avec d'autres processus physiologiques.

Il ne semble pas y avoir de marqueur suffisamment spécifique à la douleur pour construire un algorithme de douleur fiable à partir d'un seul marqueur. Par exemple, l'EDA apparaissait comme un candidat intéressant au premier abord. Ce paramètre est facilement mesurable, sa résolution permet une acquisition à basse fréquence (4Hz) donc le traitement des données en temps réel sera peu gourmand en mémoire vive. De plus, l'amplitude des pics mesurés dépend de l'intensité du stimulus douloureux <sup>(69 + résultats expérience 2)</sup>. En revanche, c'est un paramètre très sensible à de nombreuses autres stimulations (bruits soudains, forte activité endogène en cas de stress), et il est difficile de différencier des pics d'activité électrodermale liés à une stimulation douloureuse de ceux qui ne le sont pas. De plus, 10% de la population ne présente pas (ou très peu) de pics d'EDA <sup>68</sup>.

Nous cherchons actuellement une combinaison optimale de biomarqueurs permettant de développer un algorithme de détection de la douleur ou, plus raisonnablement, « d'inconfort ». L'ingénieur recruté par ICUBE pour ce projet qui concernait principalement l'étude 2, Cédric Champagnol Di Liberti, a réalisé de nombreuses analyses sur les signaux. Si rien n'a été mis en évidence concernant le rythme cardiaque et divers paramètres de HRV pour permettre d'isoler les

périodes de douleur *versus* les périodes sans douleur, il a été en mesure de classifier les réponses EDA aux stimulations douloureuses (Figure 16 A.), mais uniquement si l'on prenait en considération le trigger de la stimulation. Sans indice temporel, l'algorithme ne parvenait plus à reconnaître les réponses spécifiques de la douleur de l'activité spontanée. Il a mis en évidence des patterns individuels de réponse à la douleur via l'EEG. Trois groupes distincts de patterns ont été isolés, en revanche, nous ne sommes pas parvenus à définir les caractéristiques de ces patterns. Voir figure 16 B.

Nous avons par la suite compris que ce n'était qu'un artefact particulièrement robuste (ces groupes étaient toujours présents en modifiant les paramètres de l'algorithme). Nous avons été victimes d'un biais de confirmation, il nous apparaissait logique qu'il y ait des patterns différents dans l'activité électrique du cerveau en réponse à une stimulation douloureuse et que certains de ces patterns aient des particularités partagées par un certain nombre de personnes. Une fois l'erreur dans le code de l'algorithme corrigée, force a été de reconnaître que nous faisons fausse route.

En revanche, Cédric a mis en évidence un changement de puissance des ondes gamma au moment de la première stimulation froide. Ce changement pouvait être soit une augmentation, soit une diminution de la puissance des ondes. Cependant, nous n'avons pas observé de retour à la normale, cela ne suffisait donc pas pour distinguer périodes de douleur et de non-douleur. A la place, on avait un shift d'un état 1 à un état 2 dès qu'un stimulus venait perturber l'état basal. L'EEG est un paramètre compliqué à manipuler en machine learning car l'algorithme fonctionne le plus souvent comme une boîte noire et nous ne savons pas sur quoi il se base finalement pour classifier les états ou les processus cérébraux. Sans compter les problématiques de hardware, entre les dispositifs à électrodes sèches et celles nécessitant du gel, le nombre des électrodes et la qualité globale du dispositif. Les potentiels résultats obtenus avec l'EEG « orienté recherche » utilisé pendant les expériences pourraient ne jamais être retrouvés avec les bandeaux simplifiés que l'on trouve dans le commerce. Or, la facilité d'usage (e.g., mettre un bandeau sur une tête *versus* mettre du gel et brancher les électrodes une par une sur le bonnet) est un élément central pour l'adoption par le plus grand nombre et donc, d'une part, pour l'intérêt du produit et d'autre part, pour la viabilité commerciale du dispositif.

C'est pour cela que Cédric s'est également concentré sur l'EDA, nous observions effectivement une augmentation de l'amplitude des pics EDA en fonction de l'intensité de la stimulation, mais le

moment de l'enregistrement à analyser par l'algorithme lui était indiqué. Pour que l'algorithme fonctionne en temps réel (c'est-à-dire qu'il analyse les données au moment où elles lui sont transmises) il faut qu'il puisse distinguer quelle réponse électrodermale est due à une stimulation externe pertinente (e.g., une incision) et laquelle est provoquée par une autre cause (e.g., bruit, activité spontanée). Or, dans le cas de l'EDA, ce n'est pas possible, les réponses sont stéréotypées, l'amplitude des pics non-spécifiques est variable, rien ne permet de les distinguer facilement les unes des autres. Nous n'avons pas eu l'occasion de tester différentes associations de biomarqueurs durant ce partenariat.

Le partenariat avec ICUBE ayant pris fin en octobre 2021, nous avons par la suite fait appel à un prestataire expert dans le développement d'algorithme à partir de signaux physiologiques. Ils sont actuellement en train d'extraire et d'analyser différents paramètres de ces biomarqueurs. Comme nous l'avons pensé, ils ont écarté l'EDA en raison de sa non-spécificité et ils se concentrent sur des combinaisons de différents paramètres de HRV que nous n'avons pas encore exploités.

Ainsi, l'élaboration d'un algorithme de douleur ou d'inconfort n'est pas une sinécure, cela prend du temps, surtout si l'on considère les contraintes du marché et qu'il faille que le dispositif final soit le plus fiable possible, tout en restant commercialement abordable mais aussi utilisable par et pour tous. Ce sont des contraintes conséquentes qui pèsent beaucoup dans ce projet.

Le deuxième pan de la future application HypnoVR que je voulais aborder dans ces perspectives concerne le biofeedback. L'idée est ici de laisser le logiciel interpréter l'état du patient et s'adapter en réponse à cet état. Cela permettrait de personnaliser les scénarios en fonction de l'état du patient à un instant T. Par exemple de lui faire effectuer des exercices comme dans cet article <sup>206</sup>, où les patients devaient ralentir leur rythme cardiaque pour que le ciel passe du rouge au bleu. Pour ce projet, l'idéal est de partir d'une fonction simple, qui peut s'ajouter facilement dans l'application déjà existante. Ainsi, nous voulions rendre plus interactif les exercices respiratoires, c'est-à-dire que la vitesse de la sphère de guidage respiratoire soit corrélée à la fréquence respiratoire du patient afin de l'amener progressivement à 6 cycles/minute. De même, lorsque l'algorithme capte une accélération de la fréquence respiratoire ou cardiaque, l'application enclencherait un nouvel exercice respiratoire afin de maintenir la FR à 6 cycles/minute.

Si cela peut sembler « simple » au premier abord, nous avons également fait face à de nombreuses difficultés. La première étant qu'il existe très peu de capteurs de respiration utilisables en clinique

(marquage dispositif médical de classe IIa sous le nouveau règlement Européen), ou que ceux-ci sont contraignant à installer en routine. Un candidat est la ceinture respiratoire, dispositif fiable, qui tient bien une fois mis en place, et qui possède parfois le marquage IIa attestant de sa sécurité et fiabilité. Or, les patients ne se meuvent pas toujours seul. Il faudrait donc mobiliser deux personnes pour installer la ceinture, ce qui complique l'expérience utilisateur. De plus, leur composition les rend le plus souvent nettoyable en machine à laver seulement, un procédé forcément plus long et plus complexe à mettre en place par les établissements de santé qu'une désinfection à la lingette.

C'est pour cela que nous avons pris le parti d'extraire la fréquence respiratoire du signal issu d'un capteur PPG. Nous avons testé plusieurs montres connectées respectant la réglementation en santé et nos critères techniques (notamment le libre-accès aux données brutes et préfiltrées). Ces deux points écartent donc les montres grand-public. Nous avons arrêté notre choix sur la montre E4 de la société Empatica. Celle-ci intègre un capteur PPG, EDA, un thermomètre et un accéléromètre, en plus de posséder également toutes les autres caractéristiques techniques que l'on recherchait (connectivité Bluetooth, possibilité d'exploiter les données brutes en temps réel sans passer par une application tierce, etc.,). Restait alors à en extraire la fréquence respiratoire.

Sur le papier, la méthode est simple, nous connaissons la fréquence respiratoire (entre 0,1 et 0,4Hz) et nous savons que le capteur PPG capte ces fréquences. L'idée initiale était donc de les isoler après nettoyage du signal. Cela donnait des résultats extravagants, d'autres processus physiologiques étant aussi captés avec ces fréquences. Ensuite, nous avons tenté une approche par l'arythmie sinusale respiratoire, c'est à dire la réduction des intervalles R-R lors de l'inspiration et leur augmentation lors de l'expiration. Cependant, ce procédé était bien trop sensible aux artéfacts, et donnait des résultats aberrants lorsque la FR était élevée. Nous avons enfin utilisé une méthode de décomposition du signal, l'Empirical Mode Decomposition<sup>320 321</sup> afin de construire un algorithme permettant de donner la FR. Cette méthode donnait de bons résultats même sur des périodes courtes (20 secondes par exemple), en revanche, lorsque la respiration était lente ou rapide, dans les extrêmes donc, les résultats étaient incohérents.

Ces trois ans de travail nous ont permis de prendre conscience de l'ambition de notre projet de recherche et développement. Le travail sur l'algorithme de confort pour une utilisation dans un contexte hospitalier est un réel défi, des équipes reconnues travaillent sur ce sujet depuis de

nombreuses années. C'est pour cela que ce projet pourra se réaliser en collaborant avec des entreprises/laboratoires ayant l'expertise dans ces domaines. Pour finir, l'application que j'ai eue à tester dans cette thèse était en perpétuelle évolution, devant s'adapter en fonction de la recherche, mais aussi au gré des retours des professionnels du secteur médical, qui proposent sans cesse de nouvelles fonctionnalités pour améliorer et faciliter l'utilisation de l'application. C'est le cas par exemple de l'application mobile « compagnon » d'HypnoVR, grâce à laquelle le clinicien peut choisir aisément le scénario du patient ou simplement des boucles infinies permettant la réalisation de gestes chirurgicaux plus longs. L'apparition de nouveaux casques de réalité virtuelle avec des fonctionnalités telles que la détection du regard ou équipés de capteur de pupillométrie laisse penser qu'il y a encore de nombreux nouveaux projets à imaginer et développer dans ce secteur.

## Bibliographie :

1. Cayotte. La médecine au temps préhistoriques. 1976;
2. Cousin M. Les substances anesthésiques et analgésiques utilisées dans l'Antiquité. Masson E, editor. Elsevier Masson; 2007.
3. Rey R. Histoire de la douleur. Poche LD, editor. 2011.
4. Baudelaire C. Les Paradis artificiels. frères ML, editor. 1869.
5. Bramwell JM. Hypnotism: Its history, practice and theory. 1903;
6. Verpoorten N, Deprez L, Jacobs A, et al. Novel frameshift and splice site mutations in the neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 gene (NTRK1) associated with hereditary sensory neuropathy type IV. *Neuromuscul Disord* 2006;
7. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894–8
8. Goldberg Y, MacFarlane J, MacDonald M, et al. Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 2007; 71: 311–9
9. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 2009; 139: 267–84
10. Treede R-D, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156: 1003–7
11. Sherrington CS. Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. *J Physiology* 1903; 30: 39–46
12. Palazzo E, Rossi F, Novellis V de, Maione S. Endogenous Modulators of TRP Channels. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 398–407
13. Tominaga M. Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 489–505
14. Morales-Lázaro SL, Simon SA, Rosenbaum T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *J Physiology* 2013; 591: 3109–21
15. Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ, Patapoutian A. TRPM8 Is Required for Cold Sensation in Mice. *Neuron* 2007; 54: 371–8

16. Araujo DSM de, Nassini R, Geppetti P, Logu FD. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opin Ther Tar* 2020; 24: 1–12
17. Vandewauw I, Clercq KD, Mulier M, et al. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature* 2018; 555: 662–6
18. Wilke BU, Kummer KK, Leitner MG, Kress M. Chloride – The Underrated Ion in Nociceptors. *Front Neurosci-switz* 2020; 14: 287
19. Cheng Y-R, Jiang B-Y, Chen C-C. Acid-sensing ion channels: dual function proteins for chemo-sensing and mechano-sensing. *J Biomed Sci* 2018; 25: 46
20. Ruan N, Tribble J, Peterson AM, Jiang Q, Wang JQ, Chu X-P. Acid-Sensing Ion Channels and Mechanosensation. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4810
21. Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. *Science* 2010; 330: 55–60
22. Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, Tension, and Transduction – The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. *Trends Biochem Sci* 2017; 42: 57–71
23. Woo S-H, Ranade S, Weyer AD, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 2014; 509: 622–6
24. Squire L. *Fundamental Neuroscience*. 2013; xxiii–xxiv
25. Clark MR, Treisman GJ. Pain and Depression. *Adv Psychosom Med* 2006; 25: 78–88
26. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 823–36
27. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 2014; 82: 522–36
28. Passmore SR, Murphy B, Lee TD. The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity. *J Can Chiropr Assoc* 2014; 58: 170–83
29. Hu L, Cai MM, Xiao P, Luo F, Iannetti GD. Human Brain Responses to Concomitant Stimulation of A and C Nociceptors. *J Neurosci* 2014; 34: 11439–51
30. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical Representation of the Sensory Dimension of Pain. *J Neurophysiol* 2001; 86: 402–11

31. Maihöfner C, Herzner B, Handwerker HO. Secondary somatosensory cortex is important for the sensory-discriminative dimension of pain: a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1377–83
32. Lockwood PL, Iannetti GD, Haggard P. Transcranial magnetic stimulation over human secondary somatosensory cortex disrupts perception of pain intensity. *Cortex* 2013; 49: 2201–9
33. Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 2015; 18: 499–500
34. Yin K, Zimmermann K, Vetter I, Lewis RJ. Therapeutic opportunities for targeting cold pain pathways. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 125–40
35. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2164
36. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779–87
37. Bars DL, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979; 6: 283–304
38. Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation—A comprehensive review. *Neurophysiologie Clinique* 2020; 51: 197–208
39. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science* 1965; 150: 971–9
40. Damien J, Colloca L, Bellei-Rodriguez C-É, Marchand S. Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. *Int Rev Neurobiol* 2018; 139: 255–96
41. Miranda J, Lamana SMS, Dias EV, Athie M, Parada CA, Tambeli CH. Effect of pain chronification and chronic pain on an endogenous pain modulation circuit in rats. *Neuroscience* 2015; 286: 37–44
42. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Pa* 2014; 8: 143–51
43. Bars DL. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Rev* 2002; 40: 29–44
44. Youssef AM, Macefield VG, Henderson LA. Pain inhibits pain; human brainstem mechanisms. *Neuroimage* 2016; 124: 54–62

45. King CD, Goodin B, Kindler LL, et al. Reduction of conditioned pain modulation in humans by naltrexone: an exploratory study of the effects of pain catastrophizing. *J Behav Med* 2013; 36: 315–27
46. Martel MO, Wasan AD, Edwards RR. Sex Differences in the Stability of Conditioned Pain Modulation (CPM) among Patients with Chronic Pain. *Pain Med* 2013; 14: 1757–68
47. Hermans L, Nijs J, Calders P, et al. Influence of Morphine and Naloxone on Pain Modulation in Rheumatoid Arthritis, Chronic Fatigue Syndrome/Fibromyalgia, and Controls: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *Pain Pract* 2018; 18: 418–30
48. Hermans L, Oosterwijck JV, Goubert D, et al. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract* 2016; 16: 758–69
49. Suarez-Roca H, Mamoun N, Sigurdson MI, Maixner W. Comprehensive Physiology. *Compr Physiol* 2021; 11: 1373–423
50. Min S, Chang RB, Prescott SL, et al. Arterial Baroreceptors Sense Blood Pressure through Decorated Aortic Claws. *Cell Reports* 2019; 29: 2192-2201.e3
51. Jafari H, Courtois I, Bergh OV den, Vlaeyen JWS, Diest IV. Pain and respiration. *Pain* 2017; 158: 995–1006
52. Duschek S, Werner NS, Paso GAR del. The behavioral impact of baroreflex function: A review: Baroreflex function and behavior. *Psychophysiology* 2013; 50: 1183–93
53. Boscan P, Pickering AE, Paton JFR. The Nucleus of the Solitary Tract: An Integrating Station for Nociceptive and Cardiorespiratory Afferents. *Exp Physiol* 2002; 87: 259–66
54. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol* 2016; 35: 22
55. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol* 2014; 99: 312–9
56. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013; 4: 26
57. Quintana DS, Elstad M, Kaufmann T, et al. Resting-state high-frequency heart rate variability is related to respiratory frequency in individuals with severe mental illness but not healthy controls. *Sci Rep-uk* 2016; 6: 37212
58. Saboul D, Pialoux V, Hautier C. The breathing effect of the LF/HF ratio in the heart rate variability measurements of athletes. *Eur J Sport Sci* 2012; 14: S282–8

59. Wallis LA, Healy M, Undy MB, Maconochie I. Age related reference ranges for respiration rate and heart rate from 4 to 16 years. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1117
60. Novak V, Novak P, Champlain J de, Blanc ARL, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993; 74: 617–26
61. Magnon V, Dutheil F, Vallet GT. Benefits from one session of deep and slow breathing on vagal tone and anxiety in young and older adults. *Sci Rep-uk* 2021; 11: 19267
62. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol* 2008; 77: 174–82
63. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Rev Gen Psychol* 2006; 10: 229–40
64. Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, Marchand S. Effects of slow deep breathing and RSA biofeedback on experimental pain. *J Pain* 2009; 10: S29
65. Courtois I, Gholamrezaei A, Jafari H, et al. Respiratory Hypoalgesia? The Effect of Slow Deep Breathing on Electrocutaneous, Thermal, and Mechanical Pain. *J Pain* 2020; 21: 616–32
66. Jafari H, Gholamrezaei A, Franssen M, et al. Can Slow Deep Breathing Reduce Pain? An Experimental Study Exploring Mechanisms. *J Pain* 2020; 21: 1018–30
67. Harker M. Psychological Sweating: A Systematic Review Focused on Aetiology and Cutaneous Response. *Skin Pharmacol Physi* 2013; 26: 92–100
68. Boucsein W. Electrodermal Activity. 2012;
69. Bari DS, Aldosky HYY, Tronstad C, Kalvøy H, Martinsen ØG. Electrodermal activity responses for quantitative assessment of felt pain. *J Electr Bioimpedance* 2018; 9: 52–8
70. Fillingim RB, Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum* 1996; 4: 209–21
71. Dixon KE, Thorn BE, Ward LC. An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description. *Pain* 2004; 112: 188–96
72. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex Differences and Hormonal Influences on Response to Cold Pressor Pain in Humans. *J Pain* 2006; 7: 151–60

73. Tumi HE, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain* 2017; 21: 955–64
74. Beal SJ, Kashikar-Zuck S, King C, Black W, Barnes J, Noll JG. Heightened risk of pain in young adult women with a history of childhood maltreatment: a prospective longitudinal study. *Pain* 2020; 161: 156–65
75. Marin TJ, Lewinson RE, Hayden JA, et al. A Systematic Review of the Prospective Relationship between Child Maltreatment and Chronic Pain. *Child Basel Switz* 2021; 8: 806
76. Sullivan MJL, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA. Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain* 1998; 77: 253–60
77. Gorczyca R, Filip R, Walczak E. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Medicine Aaem* 2013; Spec no. 1: 23–7
78. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC. Preoperative Anxiety, Postoperative Pain, and Behavioral Recovery in Young Children Undergoing Surgery. *Pediatrics* 2006; 118: 651–8
79. Tadesse M, Ahmed S, Regassa T, et al. Effect of preoperative anxiety on postoperative pain on patients undergoing elective surgery: Prospective cohort study. *Ann Medicine Surg* 2021; 103190
80. Gordon DB. Acute pain assessment tools: let us move beyond simple pain ratings. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 565–9
81. FerreiraValente MA, PaisRibeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011; 152: 2399–404
82. Jensen. Measurement of pain. SM F, JC B, JP R, editors. Media, PA: Williams & Wilkins; 2010.
83. Pudas-Tähkä S, Axelin A, Aantaa R, Lund V, Salanterä S. Pain assessment tools for unconscious or sedated intensive care patients: a systematic review. *J Adv Nurs* 2009; 65: 946–56
84. Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC. Sensitivity and Specificity of the Critical-Care Pain Observation Tool for the Detection of Pain in Intubated Adults After Cardiac Surgery. *J Pain Symptom Manag* 2009; 37: 58–67
85. Baeyer CL von, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007; 127: 140–50
86. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric Nurs* 1997; 23: 293–7

87. McGrath, Johnson, Goodman. CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children. HL F, R D, F C, editors. *Advances in pain research and therapy* 1985; 9: 395–402
88. Hicks CL, Baeyer CL von, Spafford PA, Korlaar I van, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173–83
89. Lee H-J, Cho Y, Joo H, Jeon JY, Jang Y-E, Kim J-T. Comparative study of verbal rating scale and numerical rating scale to assess postoperative pain intensity in the post anesthesia care unit: A prospective observational cohort study. *Medicine* 2021; 100: e24314
90. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manag* 2011; 41: 1073–93
91. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 560–560
92. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Brit J Anaesth* 2008; 101: 17–24
93. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically Important Changes in Acute Pain Outcome Measures. *J Pain Symptom Manag* 2003; 25: 406–11
94. McQuay HJ, Barden J, Moore RA. Clinically Important Changes—What’s Important and Whose Change Is It Anyway? *J Pain Symptom Manag* 2003; 25: 395–6
95. Twining J, Padula C. Pilot Testing the Clinically Aligned Pain Assessment (CAPA) Measure. *Pain Management Nurs Official J Am Soc Pain Management Nurses* 2019; 20: 462–7
96. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology* 2017; 127: 272–83
97. Guen ML, Jeanne M, Sievert K, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21: 146–51
98. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleight JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”—Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy. *Anesthesia Analgesia* 2017; 125: 81–90
99. Logier R, Jeanne M, jonckheere JD, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *2010 Annu Int Conf IEEE Eng Medicine Biology* 2010; 2010: 1194–7

100. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Bja Br J Anaesth* 2014; 112: 715–21
101. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, Miles J, Frampton C. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Db Syst Rev* 2009;
102. Massey T, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Db Syst Rev* 2008;
103. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, et al. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther* 2019; 36: 2618–37
104. Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Medicine* 2021; 10: 3420
105. Ladha KS, Neuman MD, Broms G, et al. Opioid Prescribing After Surgery in the United States, Canada, and Sweden. *Jama Netw Open* 2019; 2: e1910734
106. Trang T, Al-Hasani R, Salvemini D, Salter MW, Gutstein H, Cahill CM. Pain and Poppies: The Good, the Bad, and the Ugly of Opioid Analgesics. *J Neurosci* 2015; 35: 13879–88
107. Miron D, Duncan GH, Bushnell CM. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 1989; 39: 345–52
108. Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull* 1999; 125: 356–66
109. Birnie KA, Chambers CT, Spellman CM. Mechanisms of distraction in acute pain perception and modulation. *Pain* 2017; 158: 1012–3
110. Birnie KA, Noel M, Parker JA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Distraction and Hypnosis for Needle-Related Pain and Distress in Children and Adolescents. *J Pediatr Psychol* 2014; 39: 783–808
111. Riddell RRP, Racine NM, Gennis HG, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Db Syst Rev* 2015; 2017: CD006275
112. Sinha M, Christopher NC, Fenn R, Reeves L. Evaluation of Nonpharmacologic Methods of Pain and Anxiety Management for Laceration Repair in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics* 2006; 117: 1162–8
113. Fanurik D, Koh JL, Schmitz ML. Distraction Techniques Combined With EMLA: Effects on IV Insertion Pain and Distress in Children. *Child Heal Care* 2000; 29: 87–101

114. Tak JH, Bon WHJ van. Pain- and distress-reducing interventions for venepuncture in children. *Child Care Heal Dev* 2006; 32: 257–68
115. Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A neurocognitive model of attention to pain: Behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 2009; 144: 230–2
116. Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, Rémy F. Distraction Modulates Anterior Cingulate Gyrus Activations during the Cold Pressor Test. *Neuroimage* 2001; 14: 827–36
117. Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000; 85: 19–30
118. Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 2004; 109: 399–408
119. Hsu K-C, Chen LF, Hsieh PH. Effect of music intervention on burn patients' pain and anxiety during dressing changes. *Burn J Int Soc Burn Inj* 2016; 42: 1789–96
120. Nilsson U, Unosson M, Rawal N. Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 96–102
121. Angioli R, Nardone CDC, Plotti F, et al. Use of Music to Reduce Anxiety during Office Hysteroscopy: Prospective Randomized Trial. *J Minim Invas Gyn L* 2014; 21: 454–9
122. Kühlmann AYR, Rooij A de, Kroese LF, Dijk M van, Hunink MGM, Jeekel J. Meta-analysis evaluating music interventions for anxiety and pain in surgery. *Br J Surg* 2018; 105: 773–83
123. Stegemann T, Geretsegger M, Quoc EP, Riedl H, Smetana M. Music Therapy and Other Music-Based Interventions in Pediatric Health Care: An Overview. *Medicines* 2019; 6: 25
124. Lunde SJ, Vuust P, Garza-Villarreal EA, Vase L. Music-induced analgesia. *Pain* 2018; Publish Ahead of Print: NA;
125. Salimpoor VN, Bosch I van den, Kovacevic N, McIntosh AR, Dagher A, Zatorre RJ. Interactions Between the Nucleus Accumbens and Auditory Cortices Predict Music Reward Value. *Science* 2013; 340: 216–9
126. Dobek CE, Beynon ME, Bosma RL, Stroman PW. Music modulation of pain perception and pain-related activity in the brain, brain stem, and spinal cord: a functional magnetic resonance imaging study. *J Pain Official J Am Pain Soc* 2014; 15: 1057–68
127. Goldstein A. Thrills in response to music and other stimuli. *Physiol Psychol* 1980; 8: 126–9

128. Laeng B, Garvija L, Løseth G, Eikemo M, Ernst G, Leknes S. “Defrosting” music chills with naltrexone: The role of endogenous opioids for the intensity of musical pleasure. *Conscious Cogn* 2021; 90: 103105
129. Mitchell LA, MacDonald RAR. An Experimental Investigation of the Effects of Preferred and Relaxing Music Listening on Pain Perception. *J Music Ther* 2006; 43: 295–316
130. Hsieh C, Kong J, Kirsch I, et al. Well-Loved Music Robustly Relieves Pain: A Randomized, Controlled Trial. *Plos One* 2014; 9: e107390
131. Pereira CS, Teixeira J, Figueiredo P, Xavier J, Castro SL, Brattico E. Music and Emotions in the Brain: Familiarity Matters. *Plos One* 2011; 6: e27241
132. Knox D, Beveridge S, Mitchell LA, MacDonald RAR. Acoustic analysis and mood classification of pain-relieving music. *J Acoust Soc Am* 2011; 130: 1673–82
133. Guétin S, Falvay D, Chanques G, et al. Evaluation of the Standardized MUSIC CARE© App in the Treatment of Pain: The U-Shape Composing Technique. *Music Medicine* 2014; 6: 46–50
134. Ju W, Ren L, Chen J, Du Y. Efficacy of relaxation therapy as an effective nursing intervention for post-operative pain relief in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019; 18: 2909–16
135. Pishgooie SAH, Akbari F, Shahrestanaki SK, Rezaei M, Nasiri M, Momen R. Effects of Relaxation Techniques on Acute Postlaminectomy Pain: A Three-Arm Randomized Controlled Clinical Trial. *J Perianesthesia Nurs Official J Am Soc Perianesthesia Nurses* 2020; 35: 533–8
136. Ibrahim A, Koyuncu G, Koyuncu N, Suzer NE, Cakir OD, Karcioğlu O. The effect of Benson relaxation method on anxiety in the emergency care. *Medicine* 2019; 98: e15452
137. Sutherland IE. The Ultimate Display. *Proceedings of the IFIP Congress* 1965; 506–8
138. Sutherland IE. A head-mounted three dimensional display. *Proc Dec 9-11 1968 Fall Jt Comput Conf Part - Afips '68 Fall Part* 1968; 757
139. Lau O, Ki C-W. Can consumers’ gamified, personalized, and engaging experiences with VR fashion apps increase in-app purchase intention by fulfilling needs? *Fash Text* 2021; 8: 36
140. Driscoll I, Hamilton DA, Yeo RA, Brooks WM, Sutherland RJ. Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm Behav* 2005; 47: 326–35
141. Moffat SD, Kennedy KM, Rodrigue KM, Raz N. Extrahippocampal Contributions to Age Differences in Human Spatial Navigation. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1274–82

142. Bohil CJ, Alicea B, Biocca FA. Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 752–62
143. Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, et al. Interaction between the Human Hippocampus and the Caudate Nucleus during Route Recognition. *Neuron* 2004; 43: 427–35
144. Begeti F, Schwab LC, Mason SL, Barker RA. Hippocampal dysfunction defines disease onset in Huntington's disease. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 975–81
145. Alcañiz M, Bigné E, Guixeres J. Virtual Reality in Marketing: A Framework, Review, and Research Agenda. *Front Psychol* 2019; 10: 1530
146. Kim N, Lee H. Assessing Consumer Attention and Arousal Using Eye-Tracking Technology in Virtual Retail Environment. *Front Psychol* 2021; 12: 665658
147. Thornberry C, Cimadevilla JM, Commins S. Virtual Morris water maze: opportunities and challenges. *Rev Neuroscience* 2021; 32: 887–903
148. Barteit S, Lanfermann L, Bärnighausen T, Neuhann F, Beiersmann C. Augmented, Mixed, and Virtual Reality-Based Head-Mounted Devices for Medical Education: Systematic Review. *Jmir Serious Games* 2021; 9: e29080
149. Mateen M, Kan CYP. Education during COVID-19: Ready, headset, go! *Clin Teach* 2020; 18: 10.1111/tct.13266
150. Goh P-S, Sandars J. A vision of the use of technology in medical education after the COVID-19 pandemic. *Mededpublish* 2020; 9: 49
151. Pottle J. Virtual reality and the transformation of medical education. *Futur Healthc J* 2019; 6: 181–5
152. Mahmood T, Scaffidi MA, Khan R, Grover SC. Virtual reality simulation in endoscopy training: Current evidence and future directions. *World J Gastroentero* 2018; 24: 5439–45
153. Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese A. Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. *Int J Evid Based Healthc* 2012; 10: 309–23
154. Lo SJ, Chapman P, Young D, Drake D, Devlin M, Russell C. The Cleft Lip Education with Augmented Reality (CLEAR) VR Phase 2 Trial: A Pilot Randomized Crossover Trial of a Novel Patient Information Leaflet. *Cleft Palate-craniofacial J* 2022; 105566562110597
155. Pandrangi VC, Gaston B, Appelbaum NP, Albuquerque FC, Levy MM, Larson RA. The Application of Virtual Reality in Patient Education. *Ann Vasc Surg* 2019; 59: 184–9

156. Chen G, Zhao Y, Xie F, et al. Educating Outpatients for Bowel Preparation Before Colonoscopy Using Conventional Methods vs Virtual Reality Videos Plus Conventional Methods. *Jama Netw Open* 2021; 4: e2135576
157. Salvatore SD, Vadalà G, Oggiano L, Russo F, Ambrosio L, Costici PF. Virtual Reality in Preoperative Planning of Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery Using Google Cardboard. *Neurospine* 2021; 18: 199–205
158. Mishra R, Narayanan MDK, Umana GE, Montemurro N, Chaurasia B, Deora H. Virtual Reality in Neurosurgery: Beyond Neurosurgical Planning. *Int J Environ Res Pu* 2022; 19: 1719
159. KASHIWAGI S, ASANO Y, GOTO W, et al. Optical See-through Head-mounted Display (OST-HMD)-assisted Needle Biopsy for Breast Tumor: A Technical Innovation. *In Vivo* 2022; 36: 848–52
160. Drouin S, Kochanowska A, Kersten-Oertel M, et al. IBIS: an OR ready open-source platform for image-guided neurosurgery. *Int J Comput Ass Rad* 2017; 12: 363–78
161. Gorini A, Pallavicini F, Algeri D, Repetto C, Gaggioli A, Riva G. Virtual reality in the treatment of generalized anxiety disorders. *Stud Health Technol* 2010; 154: 39–43
162. Rothbaum, Hodges, Kooper, Opdyke, Williford, North. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *Am J Psychiat* 1995; 152: 626–8
163. Botella C, Quero S, Baños RM, Perpiñá C, Palacios AG, Riva G. Virtual reality and psychotherapy. *Stud Health Technol* 2004; 99: 37–54
164. Powers MB, Emmelkamp PMG. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2008; 22: 561–9
165. Carl E, Stein AT, Levihn-Coon A, et al. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anxiety Disord* 2018; 61: 27–36
166. Park MJ, Kim DJ, Lee U, Na EJ, Jeon HJ. A Literature Overview of Virtual Reality (VR) in Treatment of Psychiatric Disorders: Recent Advances and Limitations. *Frontiers Psychiatry* 2019; 10: 505
167. Smith MJ, Fleming MF, Wright MA, et al. Virtual reality job interview training and 6-month employment outcomes for individuals with schizophrenia seeking employment. *Schizophr Res* 2015; 166: 86–91
168. Pot-Kolder RMCA, Geraets CNW, Veling W, et al. Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 217–26

169. Sert OP du, Potvin S, Lipp O, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr Res* 2018; 197: 176–81
170. Hoffman HG, Doctor JN, Patterson DR, Carrougher GJ, III TAF. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain* 2000; 85: 305–9
171. Hoffman HG, Garcia-Palacios A, Patterson DR, Jensen M, Furness T, Ammons WF. The Effectiveness of Virtual Reality for Dental Pain Control: A Case Study. 2001; 4: 527–35
172. Hoffman HG, Garcia-Palacios A, Kapa V, Beecher J, Sharar SR. Immersive Virtual Reality for Reducing Experimental Ischemic Pain. *Int J Hum-comput Int* 2003; 15: 469–86
173. Hoffman HG, Seibel EJ, Richards TL, Furness TA, Patterson DR, Sharar SR. Virtual Reality Helmet Display Quality Influences the Magnitude of Virtual Reality Analgesia. *J Pain* 2006; 7: 843–50
174. Hoffman HG, Sharar SR, Coda B, et al. Manipulating presence influences the magnitude of virtual reality analgesia. *Pain* 2004; 111: 162–8
175. Slater M. Immersion and the illusion of presence in virtual reality. *Brit J Psychol* 2018; 109: 431–3
176. Hoffman HG, Patterson DR, Carrougher GJ, Sharar SR. Effectiveness of Virtual Reality–Based Pain Control With Multiple Treatments. *Clin J Pain* 2001; 17: 229–35
177. Faber AW, Patterson DR, Bremer M. Repeated Use of Immersive Virtual Reality Therapy to Control Pain During Wound Dressing Changes in Pediatric and Adult Burn Patients. *J Burn Care Res* 2013; 34: 563–8
178. Kenney MP, Milling LS. The Effectiveness of Virtual Reality Distraction for Reducing Pain: A Meta-Analysis. *Psychology Conscious Theory Res Pract* 2016; 3: 199–210
179. Eijlers R, Utens EMWJ, Staals LM, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Virtual Reality in Pediatrics: Effects on Pain and Anxiety. *Anesthesia Analgesia* 2019; 129: 1344–53
180. Mallari B, Spaeth EK, Goh H, Boyd BS. Virtual reality as an analgesic for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res* 2019; 12: 2053–85
181. Chan E, Foster S, Sambell R, Leong P. Clinical efficacy of virtual reality for acute procedural pain management: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2018; 13: e0200987
182. Luo H, Cao C, Zhong J, Chen J, Cen Y. Adjunctive virtual reality for procedural pain management of burn patients during dressing change or physical therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen* 2019; 27: 90–101

183. Guma M, Youssef AR. Is Virtual Reality Effective in Orthopedic Rehabilitation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* 2019; 99: 1304–25
184. Zeng Y, Zhang J-E, Cheng ASK, Cheng H, Wefel JS. Meta-Analysis of the Efficacy of Virtual Reality–Based Interventions in Cancer-Related Symptom Management. *Integr Cancer Ther* 2019; 18: 1534735419871108
185. López-Valverde N, Muriel-Fernández J, López-Valverde A, et al. Use of Virtual Reality for the Management of Anxiety and Pain in Dental Treatments: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Medicine* 2020; 9: 3086
186. Gupta A, Scott K, Dukewich M. Innovative Technology Using Virtual Reality in the Treatment of Pain: Does It Reduce Pain via Distraction, or Is There More to It? *Pain Med* 2017; 19: 151–9
187. Hoffman HG, Richards TL, Coda B, et al. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality; evidence from fMRI. *Neuroreport* 2004; 15: 1245–8
188. Hoffman HG, Richards TL, Oostrom TV, et al. The Analgesic Effects of Opioids and Immersive Virtual Reality Distraction; Evidence from Subjective and Functional Brain Imaging Assessments. *Anesthesia Analgesia* 2007; 105: 1776–83
189. Mahrer NE, Gold JI. The use of virtual reality for pain control: A review. *Curr Pain Headache R* 2009; 13: 100–9
190. Loreto-Quijada D, Gutiérrez-Maldonado J, Nieto R, et al. Differential Effects of Two Virtual Reality Interventions: Distraction Versus Pain Control. *Cyberpsychology Behav Soc Netw* 2014; 17: 353–8
191. Law EF, Dahlquist LM, Sil S, et al. Videogame Distraction using Virtual Reality Technology for Children Experiencing Cold Pressor Pain: The Role of Cognitive Processing. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 84–94
192. Lier EJ, Oosterman JM, Assmann R, Vries M de, Goor H van. The effect of Virtual Reality on evoked potentials following painful electrical stimuli and subjective pain. *Sci Rep-uk* 2020; 10: 9067
193. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management. *Int J Biochem Cell Biology* 2019; 114: 105568
194. Wender R, Hoffman HG, Hunner HH, Seibel EJ, Patterson DR, Sharar SR. INTERACTIVITY INFLUENCES THE MAGNITUDE OF VIRTUAL REALITY ANALGESIA. *J Cyber Ther Rehabilitation* 2009; 2: 27–33
195. Triberti S, Repetto C, Riva G. Psychological Factors Influencing the Effectiveness of Virtual Reality–Based Analgesia: A Systematic Review. *Cyberpsychology Behav Soc Netw* 2014; 17: 335–45

196. Colloca L, Raghuraman N, Wang Y, et al. Virtual reality: physiological and behavioral mechanisms to increase individual pain tolerance limits. *Pain* 2020; 161: 2010–21
197. Wiederhold MD, Gao K, Wiederhold BK. Clinical Use of Virtual Reality Distraction System to Reduce Anxiety and Pain in Dental Procedures. *Cyberpsychology Behav Soc Netw* 2014; 17: 359–65
198. Ganry L, Hersant B, Sidahmed-Mezi M, Dhonneur G, Meningaud JP. Using virtual reality to control preoperative anxiety in ambulatory surgery patients: A pilot study in maxillofacial and plastic surgery. *J Stomatology Oral Maxillofac Surg* 2018; 119: 257–61
199. Han S-H, Park J-W, Choi SI, et al. Effect of Immersive Virtual Reality Education Before Chest Radiography on Anxiety and Distress Among Pediatric Patients. *Jama Pediatr* 2019; 173: 1026–31
200. Eijlers R, Dierckx B, Staals LM, et al. Virtual reality exposure before elective day care surgery to reduce anxiety and pain in children: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesth* 2019; 36: 728–37
201. Shiri S, Feintuch U, Weiss N, et al. A Virtual Reality System Combined with Biofeedback for Treating Pediatric Chronic Headache—A Pilot Study. *Pain Med* 2013; 14: 621–7
202. Maani CV, Hoffman HG, Morrow M, et al. Virtual Reality Pain Control During Burn Wound Debridement of Combat-Related Burn Injuries Using Robot-Like Arm Mounted VR Goggles. *J Trauma Inj Infect Critical Care* 2011; 71: S125–30
203. Darnall B, Garcia L, Birkhead B, et al. Double-blind, randomized placebo-controlled trial of 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality (VR) for chronic low back pain (during COVID-19) (Preprint). *J Med Internet Res* 2020;
204. Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, et al. Three-month follow-up results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial of 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality (VR) for chronic low back pain. *J Pain* 2021;
205. Patterson DR, Tininenko JR, Schmidt AE, Sharar SR. Virtual Reality Hypnosis: A Case Report. *Int J Clin Exp Hyp* 2004; 52: 27–38
206. Blum J, Rockstroh C, Göritz AS. Heart Rate Variability Biofeedback Based on Slow-Paced Breathing With Immersive Virtual Reality Nature Scenery. *Front Psychol* 2019; 10: 2172
207. Lin IM, Tai LY, Fan SY. Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *Int J Psychophysiol Official J Int Organization Psychophysiol* 2013; 91: 206–11

208. Hammond DC. A Review of the History of Hypnosis Through the Late 19th Century. *Am J Clin Hypn* 2013; 56: 174–91
209. Bernheim H. De la suggestion, et de ses applications a la therapeutique. *Am J Psychology* 1888; 1: 505
210. Hollander B. Hypnosis and Anæsthesia. *J Roy Soc Med* 1932; 25: 597–610
211. Hypnose et douleur : questions posées au Docteur Antoine Bioy. *Douleurs Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2011; 12: 265–8
212. Erickson MH. An Hypnotic Technique for Resistant Patients: The Patient, the Technique and its Rationale and Field Experiments. *Am J Clin Hypn* 1964; 7: 8–32
213. Erickson MH. Hypnosis in Painful Terminal Illness. *Am J Clin Hypn* 1959; 1: 117–21
214. Spiegel D. Neurophysiological correlates of hypnosis and dissociation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 440–5
215. Vanhauzenhuyse A, Laureys S, Faymonville M-E. Neurophysiology of hypnosis. *Neurophysiologie Clinique Clin Neurophysiology* 2014; 44: 343–53
216. McGeown WJ, Mazzoni G, Venneri A, Kirsch I. Hypnotic induction decreases anterior default mode activity. *Conscious Cogn* 2009; 18: 848–55
217. Demertzi A, Soddu A, Faymonville M-E, et al. Chapter 20 Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity. *Prog Brain Res* 2011; 193: 309–22
218. Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, et al. Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiat* 1999; 45: 327–33
219. Sabourin ME, Cutcomb SD, Crawford HJ, Pribram K. EEG correlates of hypnotic susceptibility and hypnotic trance: spectral analysis and coherence. *Int J Psychophysiol* 1990; 10: 125–42
220. Jensen MP, Adachi T, Hakimian S. Brain Oscillations, Hypnosis, and Hypnotizability. *Am J Clin Hypn* 2015; 57: 230–53
221. Benedittis GD. Neural Mechanisms of Hypnosis and Meditation-Induced Analgesia: A Narrative Review. *Int J Clin Exp Hyp* 2021; 69: 363–82
222. Oakley DA, Halligan PW. Hypnotic suggestion: opportunities for cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 565–76

223. Squintani G, Brugnoli MP, Pasin E, et al. Changes in laser-evoked potentials during hypnotic analgesia for chronic pain: a pilot study. *Ann Palliat Medicine* 2018; 7: 7–16
224. Pascalis VD, Varriale V, Cacace I. Pain Modulation in Waking and Hypnosis in Women: Event-Related Potentials and Sources of Cortical Activity. *Plos One* 2015; 10: e0128474
225. 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
226. Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: A systematic review and meta-analytic exploration. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 81: 75–98
227. Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral Mechanisms of Hypnotic Induction and Suggestion. *J Cognitive Neurosci* 1999; 11: 110–25
228. Eegner T, Jamieson G, Gruzelier J. Hypnosis decouples cognitive control from conflict monitoring processes of the frontal lobe. *Neuroimage* 2005; 27: 969–78
229. Dienes Z, Hutton S. Understanding hypnosis metacognitively: rTMS applied to left DLPFC increases hypnotic suggestibility. *Cortex* 2013; 49: 386–92
230. Diamond SG, Davis OC, Howe RD. Heart-Rate Variability as a Quantitative Measure of Hypnotic Depth. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 56: 1–18
231. Debeneditis G, Cigada M, Bianchi A, Signorini MG, Cerutti S. Autonomic Changes During Hypnosis: A Heart Rate Variability Power Spectrum Analysis as a Marker of Sympatho-Vagal Balance. *Int J Clin Exp Hypn* 1994; 42: 140–52
232. Fernandez A, Urwicz L, Vuilleumier P, Berna C. Impact of hypnosis on psychophysiological measures: A scoping literature review. *Am J Clin Hypn* 2022; 64: 36–52
233. Boselli E, Musellec H, Martin L, et al. Effects of hypnosis on the relative parasympathetic tone assessed by ANI (Analgesia/Nociception Index) in healthy volunteers: a prospective observational study. *J Clin Monitor Comp* 2018; 32: 487–92
234. Kekecs Z, Szekely A, Varga K. Alterations in electrodermal activity and cardiac parasympathetic tone during hypnosis. *Psychophysiology* 2016; 53: 268–77
235. Piccione C, Hilgard ER, Zimbardo PG. On the Degree of Stability of Measured Hypnotizability Over a 25-Year Period. *J Pers Soc Psychol* 1989; 56: 289–95

236. Hilgard ER, Weitzenhoffer AM, Landes J, Moore RK. THE DISTRIBUTION OF SUSCEPTIBILITY TO HYPNOSIS IN A STUDENT POPULATION: A STUDY USING THE STANFORD HYPNOTIC SUSCEPTIBILITY SCALE. *Psychological Monogr Gen Appl* 1961; 75: 1–22
237. Milling LS. Is high hypnotic suggestibility necessary for successful hypnotic pain intervention? *Curr Pain Headache R* 2008; 12: 98
238. Weitzenhoffer AM, Hilgard ER. Stanford Hypnotic Susceptibility Scale - Form C. 1962;
239. Faith M, Ray WJ. Hypnotizability and dissociation in a college age population: Orthogonal individual differences. *Pers Individ Differ* 1994; 17: 211–6
240. Danziger N, Fournier E, Bouhassira D, et al. Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain* 1998; 75: 85–92
241. Kirsch I. Suggestibility or Hypnosis: What do our Scales Really Measure? *Int J Clin Exp Hyp* 1997; 45: 212–25
242. Barber TX. Measuring “Hypnotic-Like” Suggestibility with and without “Hypnotic Induction”; Psychometric Properties, Norms, and Variables Influencing Response to the Barber Suggestibility Scale (BSS). *Psychol Rep* 1965; 16: 809–44
243. Ruch JC, Morgan AH, Hilgard ER. Measuring hypnotic responsiveness: A comparison of the barber suggestibility scale and the stanford hypnotic susceptibility scale, form a. *Int J Clin Exp Hyp* 2008; 22: 365–76
244. Thompson T, Terhune DB, Oram C, et al. The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 99: 298–310
245. Montgomery GH, Schnur JB, David D. The Impact of Hypnotic Suggestibility In Clinical Care Settings. *Int J Clin Exp Hyp* 2011; 59: 294–309
246. Goldstein A, Hilgard ER. Failure of the opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia. *Proc National Acad Sci* 1975; 72: 2041–3
247. Faymonville EM, Mambourg HP, Joris J, et al. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies; a prospective randomized study. *Pain* 1997; 73: 361–7
248. Faymonville M-E, Roediger L, Fiore GD, et al. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Cognitive Brain Res* 2003; 17: 255–62

249. SchulzStübner S, Krings T, Meister IG, Rex S, Thron A, Rossaint R. Clinical Hypnosis Modulates Functional Magnetic Resonance Imaging Signal Intensities and Pain Perception in a Thermal Stimulation Paradigm. *Region Anesth Pain M* 2004; 29: 549–56
250. Casale AD, Ferracuti S, Rapinesi C, et al. Pain Perception and Hypnosis: Findings From Recent Functional Neuroimaging Studies. *Int J Clin Exp Hyp* 2015; 63: 144–70
251. Forbes A, MacAuley S, Chiotakakou-Faliakou E. Hypnotherapy and therapeutic audiotape: effective in previously unsuccessfully treated irritable bowel syndrome? *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 328–34
252. Grant CD, Nash MR. The Computer-Assisted Hypnosis Scale: Standardization and Norming of a Computer-Administered Measure of Hypnotic Ability. *Psychol Assessment* 1995; 7: 49–58
253. PATTERSON DR, WIECHMAN SA, JENSEN M, SHARAR SR. Hypnosis Delivered Through Immersive Virtual Reality for Burn Pain: A Clinical Case Series. *Int J Clin Exp Hyp* 2007; 54: 130–42
254. Patterson DR, Jensen MP, Wiechman SA, Sharar SR. Virtual Reality Hypnosis for Pain Associated With Recovery From Physical Trauma. *Int J Clin Exp Hyp* 2010; 58: 288–300
255. Teeley AM, Soltani M, Wiechman SA, Jensen MP, Sharar SR, Patterson DR. Virtual Reality Hypnosis Pain Control in the Treatment of Multiple Fractures: A Case Series 1. *Am J Clin Hypn* 2012; 54: 184–94
256. Patterson DR, Hoffman HG, Chambers G, et al. Hypnotic Enhancement of Virtual Reality Distraction Analgesia during Thermal Pain: A Randomized Trial. *Int J Clin Exp Hyp* 2021; 1–21
257. Touil N, Pavlopoulou A, Momeni M, et al. Evaluation of virtual reality combining music and a hypnosis session to reduce anxiety before hand surgery under axillary plexus block: A prospective study. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e15008
258. Rousseaux FM, Dardenne N, Massion PB, et al. Virtual Reality Hypnosis for Anxiety and Pain Management in Intensive Care Units. A Prospective Randomized Trial Among Cardiac Surgery Patients. 2020;
259. Thompson T, Steffert T, Steed A, Gruzelier J. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Hypnosis With 3-D Virtual Reality Animation on Tiredness, Mood, and Salivary Cortisol. *Int J Clin Exp Hyp* 2010; 59: 122–42
260. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the state-trait inventory. Press CP, editor. 1983.

261. Spielberger CD. Cross-Cultural Assessment of Emotional States and Personality Traits. *Eur Psychol* 2006; 11: 297–303
262. Barber TX, Wilson SC. The Barber Suggestibility Scale and the Creative Imagination Scale: Experimental and Clinical Applications. *Am J Clin Hypn* 1978; 21: 84–108
263. Brunet D, Murray MM, Michel CM. Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intel Neurosc* 2011; 2011: 813870
264. Kwon O, Jeong J, Kim HB, et al. Electrocardiogram Sampling Frequency Range Acceptable for Heart Rate Variability Analysis. *Healthc Informatics Res* 2018; 24: 198–206
265. Georgescu R, Fodor LA, Dobrean A, Cristea IA. Psychological interventions using virtual reality for pain associated with medical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020; 50: 1795–807
266. Ahmad M, Mohammad EB, Anshasi HA. Virtual Reality Technology for Pain and Anxiety Management among Patients with Cancer: A Systematic Review. *Pain Manag Nurs* 2020;
267. López-Valverde N, Muriel-Fernández J, López-Valverde A, et al. Use of Virtual Reality for the Management of Anxiety and Pain in Dental Treatments: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Medicine* 2020; 9: 3086
268. Austin PD. A scoping review of the effects of virtual reality and computer-based interventions for people with chronic pain: does it feel like we're there yet? *Pain Med* 2021;
269. Tick H, Nielsen A, Pelletier KR, et al. Evidence-Based Nonpharmacologic Strategies for Comprehensive Pain Care The Consortium Pain Task Force White Paper. *Explor* 2018; 14: 177–211
270. Ahmadpour N, Keep M, Janssen A, Rouf AS, Marthick M. Design Strategies for Virtual Reality Interventions for Managing Pain and Anxiety in Children and Adolescents: Scoping Review. *Jmir Serious Games* 2020; 8: e14565
271. Lee SY, Kang J. Effect of virtual reality meditation on sleep quality of intensive care unit patients: A randomised controlled trial. *Intens Crit Care Nur* 2020; 59: 102849
272. Patterson DR, Hoffman HG, Palacios AG, Jensen MJ. Analgesic Effects of Posthypnotic Suggestions and Virtual Reality Distraction on Thermal Pain. *J Abnorm Psychol* 2006; 115: 834–41
273. Mazgelytė E, Rekiėnė V, Dereškevičiūtė E, et al. Effects of Virtual Reality-Based Relaxation Techniques on Psychological, Physiological, and Biochemical Stress Indicators. *Healthc* 2021; 9: 1729

274. Jo S-H, Park J-S, Yeon P-S. The Effect of Forest Video Using Virtual Reality on the Stress Reduction of University Students Focused on C University in Korea. *Int J Environ Res Pu* 2021; 18: 12805
275. Malińska M, Zużewicz K, Bugajska J, Grabowski A. Heart rate variability (HRV) during virtual reality immersion. *Int J Occup Saf Ergo* 2015; 21: 47–54
276. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel D. Advancing Research and Practice: The Revised APA Division 30 Definition of Hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2014; 63: 1–9
277. Hilgard. Hypnotic Susceptibility. World NY: HB&, editor. 1965.
278. Askay SW, Patterson DR, Sharar SR. Virtual reality hypnosis. *Contemp Hypn* 2009; 26: 40–7
279. Hasan Y, Bègue L, Bushman BJ. Violent Video Games Stress People Out and Make Them More Aggressive. *Aggressive Behav* 2013; 39: 64–70
280. Rossum GV, Drake FL. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009.
281. Electrophysiology TF of the ES of C the NA. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043–65
282. Költő A, Gősi-Greguss AC, Varga K, Bányai EI. The influence of time and gender on hungarian hypnotizability scores. *Int J Clin Exp Hypn* 2014; 62: 84–110
283. Camm, Malik, Bigger, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–65
284. Lutgendorf SK, Lang EV, Berbaum KS, et al. Effects of Age on Responsiveness to Adjunct Hypnotic Analgesia During Invasive Medical Procedures. *Psychosom Med* 2007; 69: 191–9
285. Zhou S, Després O, Pebayle T, Dufour A. Age-Related Decline in Cognitive Pain Modulation Induced by Distraction: Evidence From Event-Related Potentials. *J Pain* 2015; 16: 862–72
286. Sikka N, Shu L, Ritchie B, Amdur RL, Pourmand A. Virtual Reality-Assisted Pain, Anxiety, and Anger Management in the Emergency Department. *Telemed E-health* 2019; 25: 1207–15
287. Geiger E, Peter B, Prade T, Piesbergen C. Intelligence and Hypnotizability: Is There a Connection? *Int J Clin Exp Hypn* 2014; 62: 310–29

288. Tola YO, Chow KM, Liang W. Effects of non-pharmacological interventions on preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review. *J Clin Nurs* 2021; 30: 3369–84
289. Zimpel SA, Torloni MR, Porfírio GJ, Flumignan RL, Silva EM da. Complementary and alternative therapies for post-caesarean pain. *Cochrane Db Syst Rev* 2020; 9: CD011216
290. Kazzi C, Blackmore C, Shirbani F, et al. Effects of instructed meditation augmented by computer-rendered artificial virtual environment on heart rate variability. *2018 40th Annu Int Conf IEEE Eng Medicine Biology Soc Embsc* 2018; 00: 2768–71
291. Venuturupalli RS, Chu T, Vicari M, Kumar A, Fortune N, Spielberg B. Virtual Reality–Based Biofeedback and Guided Meditation in Rheumatology: A Pilot Study. *Acr Open Rheumatology* 2019; 1: 667–75
292. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain* 2014; 155: 663–5
293. Moont R, Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain* 2011; 152: 1469–77
294. Fidanza F, Varanini M, Ciaramella A, Carli G, Santarcangelo EL. Pain modulation as a function of hypnotizability: Diffuse noxious inhibitory control induced by cold pressor test vs explicit suggestions of analgesia. *Physiol Behav* 2017; 171: 135–41
295. Sandrini G, Milanov I, Malaguti S, Nigrelli MP, Moglia A, Nappi G. Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls. *Physiol Behav* 2000; 69: 295–300
296. Mehesz E, Karoui H, Strutton PH, Hughes SW. Exposure to an Immersive Virtual Reality Environment can Modulate Perceptual Correlates of Endogenous Analgesia and Central Sensitization in Healthy Volunteers. *J Pain* 2021; 22: 707–14
297. Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O'Brien PC. Cool, warm, and heat-pain detection thresholds: testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 1993; 43: 1500–8
298. Dogan Y, Eren GA, Tulubas E, Oduncu V, Sahin A, Ciftci S. The effect of sedation during transoesophageal echocardiography on heart rate variability: a comparison of hypnotic sedation with medical sedation. *Kardiol Pol* 2016; 74: 591–7

299. Aubert AE, Verheyden B, Beckers F, Tack J, Vandenberghe J. Cardiac Autonomic Regulation under Hypnosis Assessed by Heart Rate Variability: Spectral Analysis and Fractal Complexity. *Neuropsychobiology* 2009; 60: 104–12
300. Yüksel R, Ozcan O, Dane S. The Effects of Hypnosis on Heart Rate Variability. *Int J Clin Exp Hyp* 2013; 61: 162–71
301. Oneal BJ, Patterson DR, Soltani M, Teeley A, Jensen MP. Virtual Reality Hypnosis in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Case Report. *Int J Clin Exp Hyp* 2008; 56: 451–62
302. Hoffman HG, Chambers GT, Meyer WJ, et al. Virtual Reality as an Adjunctive Non-pharmacologic Analgesic for Acute Burn Pain During Medical Procedures. *Ann Behav Med* 2011; 41: 183–91
303. TANG J, GIBSON S. A Psychophysical Evaluation of the Relationship Between Trait Anxiety, Pain Perception, and Induced State Anxiety. *J Pain* 2005; 6: 612–9
304. Kasos E, Kasos K, Puzsai F, Polyák Á, Kovács KJ, Varga K. CHANGES IN OXYTOCIN AND CORTISOL IN ACTIVE-ALERT HYPNOSIS: Hormonal Changes Benefiting Low Hypnotizable Participants. *Int J Clin Exp Hyp* 2018; 66: 404–27
305. Banyai EI, Hilgard ER. A comparison of active-alert hypnotic induction with traditional relaxation induction. *J Abnorm Psychol* 1976; 85: 218–24
306. Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia: Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences. *Hypertension* 1996; 28: 494–504
307. Olsen RB, Bruehl S, Nielsen CS, Rosseland LA, Eggen AE, Stubhaug A. Gender Differences in Blood Pressure-Related Hypoalgesia in a General Population: The Tromsø Study. *J Pain* 2013; 14: 699–708
308. Ottaviani C, Fagioli S, Mattei E, et al. Brain-Heart Pathways to Blood Pressure-Related Hypoalgesia. *Psychosom Med* 2018; 80: 845–52
309. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain* 2013; 154: 1377–82
310. Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, Marchand S. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain* 2014; 155: 1064–9
311. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Autonomic Res Official J Clin Autonomic Res Soc* 2011; 21: 133–41

312. Goldstein DS, Benth O, Park M-Y, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes: Low-frequency power of heart rate variability. *Exp Physiol* 2011; 96: 1255–61
313. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci* 2006; 27: s130–3
314. Benarroch EE. Periaqueductal gray: An interface for behavioral control. *Neurology* 2012; 78: 210–7
315. Gianaros PJ, Onyewuenyi IC, Sheu LK, Christie IC, Critchley HD. Brain systems for baroreflex suppression during stress in humans. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1700–16
316. Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, et al. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. *Behav Brain Res* 2015; 281: 187–98
317. Harper DE, Ichesco E, Schrepf A, et al. Resting Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Associated With Normal Inhibition and Pathological Facilitation in Conditioned Pain Modulation. *J Pain Official J Am Pain Soc* 2018; 19: 635.e1-635.e15
318. Makovac E, Venezia A, Hohenschurz-Schmidt D, et al. The association between pain-induced autonomic reactivity and descending pain control is mediated by the periaqueductal grey. *J Physiology* 2021; 599: 5243–60
319. Cruz MMA da, Ricci-Vitor AL, Borges GLB, Silva PF da, Ribeiro F, Vanderlei LCM. Acute Hemodynamic Effects of Virtual Reality–Based Therapy in Patients of Cardiovascular Rehabilitation: A Cluster Randomized Crossover Trial. *Arch Phys Med Rehab* 2020; 101: 642–9
320. Zeiler A, Faltermeier R, Keck IR, Tomé AM, Puntonet CG, Lang EW. Empirical Mode Decomposition - An Introduction. *2010 Int Jt Conf Neural Networks Ijcnncn* 2010; 1–8
321. Fusco A, Locatelli D, Onorati F, Durelli GC, Santambrogio MD. On how to Extract Breathing Rate from PPG Signal Using Wearable Devices. *2015 IEEE Biomed Circuits Syst Conf Biocas* 2015; 1–4

## Annexes :

### Annexe 1 : Questionnaire d'anxiété (STAI-Etat et STAI-Trait)

#### State trait anxiety inventory (STAI)

##### Etat

Un certain nombre de phrase que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez parmi les 4 propositions à droite celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **à l'instant, juste en ce moment**. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

	Item	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1	Je me sens calme				
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté				
3	Je suis tendu(e), crispé(e)				
4	Je me sens surmené(e)				
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau				
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e)				
7	L'idée de malheur éventuel me tracasse en ce moment				
8	Je me sens content(e)				
9	Je me sens effrayé(e)				
10	Je me sens à mon aise (je me sens bien)				
11	Je sens que j'ai confiance en moi				
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable				
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur)				
14	Je me sens indécis(e)				
15	Je suis décontracté(e), détendu(e)				
16	Je suis satisfait(e).				
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiété, soucieuse)				
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e)				
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e)				
20	Je me sens de bonne humeur, aimable				

## STAI-Trait

Un certain nombre de phrase que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez parmi les 4 propositions à droite celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **généralement**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **habituels**.

	Item	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.				
22	Je me sens nerveux(se) et agité(e).				
23	Je me sens content(e) de moi.				
24	Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être.				
25	J'ai un sentiment d'échec.				
26	Je me sens reposé(e).				
27	J'ai tout mon sang-froid.				
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.				
29	Je m'inquiète à propos de chose sans importance.				
30	Je suis heureux(se)				
31	J'ai des pensées qui me perturbent.				
32	Je manque de confiance en moi.				
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.				
34	Je prends facilement des décisions.				
35	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.				
36	Je suis satisfait(e).				
37	Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.				
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.				
39	Je suis une personne posée, solide, stable.				
40	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.				

## Annexe 2 : Test de suggestibilité non-hypnotique (Echelle de Barber)

### Barber Suggestibility Scale

Sans aucuns préliminaires spéciaux - on peut simplement dire aux participants qu'ils recevront un test de capacité imaginative

#### Suggestions

##### **1. Abaissement du bras**

« Tenez votre bras droit tout droit devant vous comme ceci. »

(guidez le patient et étendre le bras horizontalement devant le corps à hauteur d'épaule)

"Concentrez-vous sur votre bras et écoutez-moi."

(début chronomètre)

« Imaginez que votre bras se sent plus lourd, vraiment très lourd et qu'il se déplace en bas. Encore en bas. Il devient plus lourd et encore plus lourd et il continue à se déplacer en bas et encore plus bas. Le bras pèse une tonne ! Il est lourd encore plus lourd. En bas, encore en bas, de plus en plus bas ; c'est plus lourd et plus lourd, et il descend en bas, encore plus bas. Encore, encore et encore. »

(fin 30s)

"Vous pouvez détendre votre bras maintenant."

(Si nécessaire, demandez- lui de baisser le bras droit.)

Critère de score objectif : 1 point pour une réponse de 10 cm ou plus (la réponse est mesurée en plaçant le mètre près de la main du patient au début des suggestions et de mesurer le déplacement à la fin des 30s)

##### **2. Lévitiation du bras**

"Gardez vos yeux fermés et mettez votre bras gauche tout droit de devant vous de la même façon. Concentrez-vous sur votre bras et écoutez-moi.»

(début chronomètre)

« Imaginez que le bras devient de plus en plus léger, qu'il monte vers le haut et en haut. Il se sent léger comme s'il n'a plus de poids du tout, et il monte en haut, de plus en plus haut. Il est

léger comme une plume, léger comme l'air. Il est de plus en plus léger, et se soulève de plus en plus. Il est léger, et plus léger et il monte en haut. Il n'a plus de poids du tout et il se soulève en haut, de plus en plus. Il est léger, plus léger, il monte en haut, de plus en plus, de plus en plus haut. »

(fin 30s)

"Vous pouvez détendre votre bras maintenant."

(Si nécessaire, demandez- lui de baisser le bras gauche.)

Critère de score objectif : 1 point pour une réponse de 10 cm ou plus pendant les 30s de suggestion.

### **3. Mains verrouillées**

« Gardez vos yeux fermés. Serrez vos mains ensemble fermement et entrelacez les doigts. »

(si nécessaire, guider « presser vos mains ensemble, paume contre paume » et aider le patient à entrelacer les doigts)"Mettez-les sur vos genoux. Concentrez-vous sur vos mains et maintenez les ensemble aussi fermement que vous pouvez."

(début chronomètre)

« Imaginez que vos mains sont deux pièces d'acier qui son soudées ensemble pour qu'il soit impossible de les séparer. Elles sont coincées, elles sont soudées, elles sont bien serrées. Quand je vous demanderais de séparer vos mains, elles seront coincées, elles ne se sépareront pas peu importe comment vous essayez. Elles sont coincées ensemble ; elles sont deux pièces d'acier soudées ensemble. Vous sentez comme si vos doigts sont serrés dans un étau. Vos mains sont dures, solides, rigides ! Plus vous essayez de les séparer plus elles se collent ! Il est impossible de séparer vos mains ! Plus vous essayez plus cela devient difficile. Essayez, vous ne pouvez pas. »

(fin 45s)

« Essayez plus fort, vous ne pouvez pas »

(attendre 10s)

« Vous pouvez défaire vos mains maintenant. »

Critère de score objectif: ½ Point pour séparation incomplète des mains après 5s d'effort; 1 point pour séparation incomplète après 15s d'effort.

#### 4. « Hallucination » de soif

« Gardez vos yeux fermés. » (début chronomètre)

« Imaginez que vous venez de finir une longue, longue promenade sous un soleil chaud. Vous avez été au soleil si chaud pendant des heures, et pendant tout ce temps vous n'avez pas pris un verre d'eau. Vous n'avez jamais été aussi assoiffé de votre vie. Vous avez soif, de plus en plus soif. Votre bouche est desséchée, vos lèvres sont sèches, votre gorge est sèche. Vous devez continuer à avaler, avaler. Vous avez besoin d'humidifier vos lèvres (3s de pause). Vous avez soif de plus en plus soif, sec, sec. Assoiffé, assoiffé, sec et assoiffé. Vous êtes très très assoiffé ! Sec et assoiffé ! Sec et assoiffé !" (fin 45s)

"Maintenant, imaginez de boire un verre d'eau bien rafraîchissant bien frais. "(pause 5s)

Critère de score objectif : ½ point si le patient avale, humidifie ses lèvres ou fait des mouvements marqués de la bouche ; ½ point supplémentaire si le sujet indique au questionnaire post-test qu'il était assoiffé pendant le test (ex : « je me suis senti asséché » « je me suis senti sec » « je me suis senti comme assoiffé »)

Cf questionnaire post-test pour le score finale de cet item.

#### 5. Inhibition verbale

« Gardez vos yeux fermés. » (début chronomètre)

« Imaginez que les muscles dans votre gorge et votre mâchoire sont durs et rigides, comme s'étaient faits d'acier. Ils sont si durs et rigides, que vous ne pouvez pas parler. Chaque muscle de votre gorge et votre bouche est si dur et si rigide que vous ne pouvez pas dire votre nom. Plus vous essayez de dire votre nom plus c'est difficile. Vous ne pouvez pas parler ! Votre larynx s'est raidi en haut, votre gorge et votre mâchoire sont comme pris dans un étau. Votre gorge est fermée si fermement que vous ne pouvez pas parler ; vous ne pouvez pas dire votre nom. Plus vous essayez, plus cela devient difficile. C'est inutile, les mots ne sortiront pas ; vous ne pouvez pas dire votre nom ; Il est impossible de parler ! Plus vous essayer de dire votre nom plus cela devient difficile. Essayer, vous ne pouvez pas ! » (fin 45s)

Essayez encore, vous ne pouvez pas (pause 10s)

« Vous pouvez dire votre nom maintenant »

Critère de score objectif: ½ point si le sujet ne dit pas de nom après 5 s d'effort; 1 point si le sujet ne le dit pas après 15 s d'effort.

## 6. Immobilité corporelle

« Gardez vos yeux fermés. » (début chronomètre)

« Imaginez que depuis des années et des années vous êtes assis sur cette chaise comme vous êtes maintenant. Imaginez que vous avez été assis sur cette chaise depuis si longtemps que vous êtes coincés dedans. C'est comme si vous faisiez partie de la chaise. Votre corps entier est lourd, rigide, solide et vous pesez une tonne. Vous êtes si lourd que vous ne pouvez pas bouger. C'est impossible de vous lever, vous êtes coincés juste là ! Votre corps est devenu une partie de la chaise. Quand je vous demande de vous lever, vous ne serez pas capable de le faire. Vous êtes coincé, serré. Et plus vous essayez de vous desserrer, et plus vous serez coincé et vous n'arrivez pas à vous lever. Vous êtes lourd dans la chaise. Vous êtes coincé dans la chaise. Vous ne pouvez pas vous lever. Vous êtes si lourd, coincé si serré. Vous ne pouvez pas vous lever ; vous êtes coincé. Essayez, vous n'y arrivez pas. » (fin 45s)

(5s de pause) Essayez encore, vous ne pouvez pas (pause 10s)

« Vous pouvez vous détendre (ou vous rasseoir) maintenant. »

Le patient n'est pas considéré comme debout s'il se soulève légèrement de la chaise sans se tenir droit bien debout. Dans ce cas, lui dire « essayez de vous tenir bien droit, vous n'y arrivez pas » au lieu de « Essayez encore, vous ne pouvez pas »)

Critère de score objectif : ½ point si le patient n'est pas debout entièrement droit après 5s d'effort. 1 point si pas debout entièrement droit après 15s d'effort.

## 7. Suggestion post-hypnotique

(début chronomètre)

« Quand cette expérience sera terminée dans quelques minutes, et que vous ouvrirez les yeux, je frapperai un coup sur le bureau avec mon stylo (stimulus auditif) et vous tousserez automatiquement. A ce bruit (stimulus auditif) vous tousserez. Ce sera automatique. Quand je ferai ce bruit (stimulus auditif) vous tousserez immédiatement. Je ferai le bruit et vous tousserez. Quand vous ouvrirez les yeux, je ferai le bruit (stimulus auditif) et vous tousserez. Quand je fais le bruit vous tousserez. » (fin 30s)

Critère de score objectif : 1 point si le patient tousse ou racle sa gorge à la fin du test à la présentation du stimulus auditif.

## 8. Amnésie sélective

« Vos yeux sont toujours fermés mais je vais vous demander de les ouvrir dans quelques minutes. Quand vos yeux seront ouverts je vais vous demander de me parler de ce test. » (début chronomètre)

« Vous vous rappellerez de tous les tests et vous pourrez me parler d'eux, tous sauf de un. Il y en a un que vous oublierez complètement, comme s'il n'était jamais arrivé ! C'est celui ou j'ai dit que votre bras devenait plus léger et montait vers le haut. Vous oublierez cela et quand vous essayerez d'y penser, il glissera alors encore plus loin dans votre esprit. Vous oublierez complètement cela. Je vous avais dit que votre bras devenait plus léger. C'est le test dont vous ne pouvez pas vous rappeler. Vous vous rappellerez que je vous ai dit que votre bras était lourd et tous les autres tests seront parfaitement clairs mais plus vous essayer de vous rappelez que je vous ai dit que votre bras montait plus difficile cela deviendra. Vous ne vous en souviendrez pas jusqu'au moment ou je vous donnerai la permission en disant « maintenant vous pouvez vous souvenir » et ensuite alors seulement, vous vous rappellerez que j'ai dit que votre bras montait. » (fin 45s)

Critère de score objectif : 1 point si le sujet ne réfère pas au test du bras en lévitation et se souvient d'au moins 4 autres tests, et se souvient du test après permission

### **Fin et post-test**

« Vous pouvez ouvrir les yeux le test est terminé. »

#### **Scorer test 7 :**

Faire le stimulus auditif une fois que la patient a ouvert les yeux. Noter s'il tousse ou s'éclaircit la voix.

#### **Scorer test 8 :**

« De combien de test vous souvenez-vous ? »

(rapidement demander « y'en avait-il d'autres ? » « pouvez-vous penser à plus ? » et « c'est tout ? » jusqu'à ce que le patient verbalise au moins 4 tests de suggestion. Si le sujet verbalise la Lévitiation du bras dans le récit alors score test 8=0.

Si le patient n'inclut pas la lévitation du bras dans son énumération, dire « vous pouvez vous rappeler » et si le sujet ne verbalise toujours pas « vous pouvez vous souvenir parfaitement bien maintenant ! »)

Critère de score objectif : 1 point si le sujet ne réfère pas au test du bras en lévitation et se souvient d'au moins 4 autres tests, et se souvient du test après permission.

**Scorer test 4 :**

« Pensez en arrière quand je vous ai suggéré que vous vous sentiez très assoiffé, avez-vous eu très soif pendant ce test ? »

Si le patient répond « oui » à cette question alors : +1/2 point au score 4.

Si le patient répond « oui » mais rajoute des qualificatifs supplémentaires comme par ex : « j'avais eu soif pour commencer par... » lui demander « est-ce que le verre d'eau imaginaire a calmé votre soif ? », si le patient maintenant répond « oui » alors le patient reçoit le ½ point supplémentaire.

**Le score maximum objectif du BBS = 8**

## Annexe 3 : Test de suggestibilité hypnotique (Test de Stanford A)

### ECHELLE DE SUSCEPTIBILITE HYPNOTIQUE DE STANFORD, FORME A.

par André M. Weitzenhoffer & Ernest R. Hilgard

**Traduction et adaptation française par  
Jean-Michel Petot & Didier Michaux**

**Reproduction interdite sans autorisation.**

**Utilisation réservée aux psychologues et médecins,  
à des fins de recherche scientifique  
et d'exploration clinique.**

Le présente livret contient toutes les consignes et toutes les indications nécessaires à l'administration  
de

l'échelle de susceptibilité hypnotique de Stanford.

A partir de la page 6, les consignes doivent être lues mot à mot au sujet.

Les passages encadrés — comme celui-ci— contiennent les sous-titres et toutes les indications techniques destinées au psychologue. Ils ne doivent évidemment pas être lus  
au sujet ou au patient.

A partir de la page 6, tout ce qui N'EST PAS encadré DOIT ETRE LU LITTERALEMENT au  
patient ou au sujet.

ETABLIR LE RAPPORT AVANT L'INDUCTION INITIALE

DIRECTIVES POUR L'ENTRETIEN PRELIMINAIRE

(Temps : 5 à 7 minutes).

On suppose que le sujet a déjà accepté d'être hypnotisé, que ce soit à des fins de recherche scientifique ou de bénéfice personnel pour lui-même. L'essentiel de ces remarques doit être su par cœur, mais la conversation doit être naturelle. De ce fait, les remarques ci-dessous ne doivent pas être lues sur le présent livret. Notez bien que nous proposons des formulations légèrement différentes pour les sujets de laboratoire et pour les cas thérapeutiques (Mais les principales procédures qui suivront, à partir de 1A sont destinées à être lues mot à mot). Le sujet est assis dans le fauteuil dans lequel il doit être hypnotisé, et l'hypnotiseur sur la chaise qu'il utilisera pendant la séance d'hypnose.

Parlons un petit peu avant de commencer. Je veux que vous soyez tout à fait à l'aise, et cela peut peut-être vous aider si je répons d'abord à quelques questions que vous vous posez peut-être. Je suppose que c'est la première fois que vous allez faire de l'hypnose. Est-ce que c'est exact ?

Si le sujet a eu une expérience antérieure, notez en les circonstances. Quand ? Par qui ?  
Combien de fois ? Continuez, même si le sujet a une expérience antérieure de l'hypnose, à expliquer les changements nécessaires.

Les gens qui viennent pour la première fois sont parfois un peu mal à l'aise parce qu'ils ne savent pas à quoi cette expérience va ressembler, ou parce qu'ils ont une notion inexacte de ce que c'est. Il est très naturel d'éprouver de la curiosité au sujet d'une expérience nouvelle. Votre curiosité sera satisfaite avant que nous ayons fini, mais la meilleure manière d'obtenir les réponses que vous cherchez c'est de collaborer tout simplement à ce que va se passer, et en n'essayant pas de comprendre tout de suite ce qui se passe.

Je veux vous rassurer sur certains points. Premièrement, l'expérience, bien qu'elle ne soit pas habituelle, ne semblera pas aussi éloignée de l'expérience de tous les jours, pas autant

que vous le croyez peut-être. L'hypnotisme dépend surtout de votre désir de m'écouter et de répondre à ce que je vais vous dire, et de laisser mes paroles agir sur vous sans vous y opposer. Ces paroles que je vais vous dire s'appellent des suggestions.

Continuez en A ci-dessous pour les sujets qui viennent pour une recherche de laboratoire, avec B pour les patients qui viennent pour une thérapie.

Pour les sujets expérimentaux de laboratoire

Deuxièmement, on ne vous demandera pas de faire quoique ce soit qui pourrait vous donner l'air idiot ou ridicule, ou qui pourrait être embarrassant pour vous. Nous sommes ici pour une expérience scientifique sérieuse.

Troisièmement et enfin, je ne me mêlerai pas de vos affaires personnelles, et il n'y aura rien de personnel dans ce que nous allons dire et faire pendant que vous serez dans l'état hypnotique.

Avez -vous des questions ?

Répondez aux questions en paraphrasant les explications ci-dessus

Vous vous demandez peut-être pourquoi nous faisons cette expérience. L'hypnotisme est de plus en plus utilisé par les médecins et les psychologues : par exemple par les dentistes pour diminuer la douleur, par les obstétriciens pour faciliter les accouchements, par les psychologues ou les psychiatres pour diminuer l'anxiété. Si nous pouvons comprendre les processus mis en œuvre dans l'hypnose, nous pourrions en savoir plus sur les relations entre les idées et les actes, nous pourrions en savoir plus sur la manière dont la personnalité détermine les comportements.

Ainsi en participant à cette expérience, vous apportez votre contribution à une recherche scientifique qui permettra d'aider d'autres personnes. Nous allons tout simplement essayer de comprendre l'hypnotisme. Il est vraisemblable que tout le monde peut être hypnotisé, mais certains sont beaucoup plus facilement hypnotisables que d'autres, même quand ils collaborent. Nous sommes en train d'étudier certaines de ces différences entre les individus.

Avez-vous d'autres questions ou commentaires avant que nous commençons ?

Allez à la consigne 1A. Oscillation posturale

Pour les sujets venant en thérapie

Deuxièmement, on ne vous demandera pas de faire quoique ce soit qui pourrait vous donner l'air idiot ou ridicule, ou qui pourrait être embarrassant pour vous.

Attention, la phrase ci-dessous ne s'applique qu'aux patients de l'Institut Paul Sivadon à la première rencontre. Utilisez une autre formulation pour la deuxième et la troisième rencontre (post-test et follow-up) ou pour les personnes hypnotisées dans un autre cadre clinique ou expérimental.

Nous sommes ici pour faire quelque chose de sérieux, pour vous aider à vous préparer à votre psychothérapie.

Troisièmement et enfin, je ne me mêlerai pas de celles de vos affaires personnelles qui seraient sans rapport avec le but de la consultation. Bien sur, vous devez vous rendre compte que je peux parfois penser que certaines choses sont en rapport avec le but de la consultation et que vous pouvez ne pas voir ce rapport. Je souhaite que, si cela se produit, vous puissiez mettre vos impressions de côté et que vous me suiviez en admettant que j'ai une bonne raison de faire ce que je fais, même si vous ne la voyez pas du tout.

Avez -vous des questions ?

Répondez aux questions en paraphrasant les explications ci-dessus

Dans un moment, je vais vous hypnotiser, je vous suggérerai alors un certain nombre d'expériences que vous pourrez avoir ou ne pas avoir. Vous vous demanderez peut-être pourquoi je fais cela.

La phrase suivante ne s'applique qu'à la première hypnotisation des patients de l'Institut Paul Sivadon. Pour le post-test et la catamnèse, utiliser une autre formulation. Même chose pour les personnes hypnotisées dans un autre cadre clinique ou expérimental.

Pour que les thérapeutes puissent utiliser l'hypnose plus efficacement pour vous aider nous avons besoin de savoir quelles sortes de choses vous pouvez éprouver ou faire quand vous êtes hypnotisé.

Tout le monde n'éprouve pas la même chose et ne fait pas la même chose pendant l'hypnose. Ce sera utile si vous pouvez faire tout ce que je vous demanderai, mais ce n'est essentiel pour votre thérapie. Je veux que vous gardiez à l'esprit que si vous n'arrivez pas à avoir une expérience que je suggère ou de faire quelque chose que je vous demande de faire, cela ne signifie pas que vous n'êtes pas hypnotisé. Même des personnes profondément hypnotisées sont parfois incapables d'avoir certaines expériences.

La phrase suivante ne s'applique qu'à la première hypnotisation des patients de l'Institut Paul Sivadon. Pour le post-test et la catamnèse, utiliser une autre formulation, ainsi que pour les personnes hypnotisées dans un autre cadre clinique ou expérimental.

Ce que vous ferez ou ne ferez pas nous permettra d'indiquer à votre psychothérapeute, s'il le souhaite, la meilleure façon d'utiliser l'hypnose avec vous.

Avez vous d'autres questions ou commentaires avant de commencer ?

**ATTENTION ! A PARTIR DE MAINTENANT, TOUT CE QUI N'EST PAS  
ENCADRE DOIT ETRE LU MOT-A-MOT AU PATIENT OU SUJET.**

Allez à la consigne 1A. Oscillation posturale

**1A. L'OSCILLATION POSTURALE. Durée: 2 minutes.**

Pour commencer, je veux vous montrer ce qu'on ressent lorsqu'on répond à une suggestion avant d'être hypnotisé.

L'opérateur commence à se lever et il adopte la position qu'il aura pour la chute en arrière, en continuant ainsi:

Si vous voulez bien, levez vous et placez vous devant moi en me tournant le dos...

Si nécessaire, l'opérateur doit guider ou indiquer par des gestes ou par des instructions supplémentaires la position qu'il veut que le sujet adopte, ce qui doit être d'environ trente centimètres en avant de lui. Si un sujet féminin porte des chaussures à talon haut, on doit lui demander de les enlever, de se mettre en place correctement, puis on donne les instructions suivantes :

Placez vos deux pieds bien ensemble, les mains sur le côté. Gardez votre tête droite.

La tête doit être à un niveau normal. Si nécessaire, placez-là avec vos mains dans la bonne position.

Maintenant fermez vos yeux et détendez-vous ; il s'agit tout simplement de vous détendre.

Laissez 30 secondes s'écouler, et notez la quantité de mouvements ataxiques.

Dans un instant, je vais vous demander de penser à tomber en arrière. Je ne sais pas si vous savez que penser à un mouvement et faire ce mouvement, ça se ressemble beaucoup. Tout de suite après avoir pensé à tomber, vous allez voir que vous avez tendance à tomber.

Vous allez voir qu'effectivement vous penchez en arrière, de plus en plus en arrière, jusqu'au moment où, à force de pencher, vous allez tomber. Lorsque ceci se produira, laissez-vous tomber.

Je suis placé derrière vous et je vous promets que je ne vous laisserai pas tomber très loin. Tenez... voici comment ça va se passer.

Saisissez le sujet par les épaules et tirez-le en arrière doucement mais fermement jusqu'à ce qu'il tombe. L'action de tomber signifie uniquement la perte de l'équilibre: l'opérateur rattrape le sujet avant qu'il ne tombe très loin. Le fait d'être placé à trente centimètres derrière le sujet facilite l'action de placer les mains derrière ses épaules et d'arrêter la chute d'un sujet, même plus lourd que l'opérateur. Si le sujet démontre une certaine résistance à tomber, faites le lui remarquer et dites-lui de ne pas résister de cette façon.

(2) Bon ça va... Ecoutez attentivement ce que je vous dis et pensez à vous laissez aller en arrière, à tomber en arrière. Très bientôt vous allez commencer à pencher vers l'arrière. Vous allez pencher vers l'arrière, de plus en plus en arrière.

(3) Vous commencez maintenant à pencher en arrière. Vous penchez vers l'arrière. De plus en plus en arrière. Vous penchez de plus en plus en arrière. Vous partez en arrière, en arrière.

(4) Vous tombez en arrière, vous penchez en arrière, vous tombez en arrière, vous tombez en arrière, vous tombez en arrière... Vous tombez, vous tombez, vous tombez... Tombez !

Si le sujet est tombé

Si le sujet n'est pas tombé

Bon, vous savez maintenant comment on se sent lorsqu'on accepte des suggestions et qu'on agit en accord avec ces suggestions.

C'est très bien. Maintenant vous voyez comment le simple fait de penser à tomber produit la tendance à tomber.

Prenez la feuille de dépouillement et notez la cotation. Cotez (+) si la chute se produit pendant la lecture des paragraphes 2 à 4.

**2 A. LA FERMETURE DES YEUX. Durée : 15 minutes.**

On place un petit objet brillant (bouton, punaise métallique...) de manière telle que le sujet assis doit lever les yeux pour le regarder. On peut placer cet objet au plafond, à au moins deux mètres des yeux du sujet. Si le sujet porte des lunettes, il peut les garder ; s'il porte des lentilles de contact, il doit les enlever. Le sujet est confortablement assis dans une fauteuil rembourré à dossier droit, avec un dossier assez haut pour soutenir la tête. Parce qu'il s'agit d'une induction standardisée, les paragraphes sont minutés afin d'indiquer une vitesse approximative de lecture.

Est-ce que vous voyez ce petit objet brillant

(par exemple : "ce bouton, cette punaise, etc.")

**au dessus et en face de vous ?**

Si nécessaire, le montrer du doigt.

**Bien, c'est ce que nous allons maintenant appeler la "cible".**

**(1) Maintenant je veux que vous soyez confortablement assis : une main sur chaque accoudoir et en regardant droit devant. Je vais vous donner quelques consignes, qui vont vous aider à vous relaxer et à entrer progressivement dans un état d'hypnose. Relaxez-vous et installez-vous confortablement. Maintenant, tournez vos yeux vers le haut et regardez la cible. Tournez votre tête vers le haut suffisamment pour pouvoir la regarder sans effort inutile**

Si le sujet porte des lunettes, lisez la phrase suivante et continuez :)

Sinon allez directement à :  
"Je veux que vous regardiez fixement la cible..."

**et afin que vous puissiez bien la voir dans le champ de vos verres correcteurs.**

Je veux que vous regardiez fixement la cible et que, pendant que vous maintenez vos yeux sur elle, vous écoutiez ce que je vais vous dire.

**CONDUITE A TENIR AVEC LES PATIENTS OU LES SUJETS  
QUI FERMENT LES YEUX TRES VITE**

Dès que les yeux se ferment, terminez la phrase de façon appropriée,  
par exemple en disant :

*“Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus,  
beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu’à ce  
que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.”*

Continuez ensuite votre lecture en passant à la colonne de droite

Votre aptitude à être hypnotisé dépend en partie de votre bonne volonté pour coopérer et en partie de votre concentration sur la cible et sur mes paroles. Vous avez déjà prouvé votre volonté de coopérer en venant ici, et c’est avec votre coopération que je peux vous aider à entrer dans l’hypnose. Vous ne pouvez être hypnotisé que si vous le voulez. Je suppose que vous êtes d’accord, et que vous faites de votre mieux pour collaborer en vous concentrant sur la cible et en écoutant mes paroles, en laissant se produire tout ce que vous sentez en train de se produire. Laissez les choses se faire. Si vous faites très attention à ce que je vais vous dire, et si vous pensez aux choses auxquelles je vous dis de penser, vous pouvez facilement ressentir ce que c’est que d’être hypnotisé. L’hypnose n’a rien d’effrayant ou de mystérieux. C’est la conséquence parfaitement normale de certains principes psychologiques. C’est simplement un état de forte concentration sur une chose particulière. En un certain sens, vous êtes hypnotisé à chaque fois que vous regardez un bon spectacle, quand vous oubliez que vous êtes spectateur et quand vous avez l’impression de participer à l’action. Beaucoup de gens disent que le fait d’être d’hypnotisé ressemble au début à l’endormissement, mais avec la différence que, d’une manière ou d’une autre, ils continuent d’entendre ma voix comme une sorte de bruit de fond qui accompagne toutes les autres impressions qu’ils peuvent avoir. D’une certaine façon, l’hypnose ressemble au somnambulisme ; cependant, l’hypnose est également une expérience individuelle et elle n’est pas identique pour tout le monde. En un sens la personne hypnotisée est comme un somnambule, parce qu’elle peut accomplir des activités diverses et complexes tout en restant hypnotisée. Tout

ce que je vous demande, c'est de maintenir votre attention et votre intérêt et de continuer à coopérer comme vous avez coopéré jusqu'à maintenant. Je ne ferai rien qui puisse vous mettre mal à l'aise. La plupart des gens trouvent que c'est une expérience très intéressante (Durée : 2 mn 30 s).

**CONDUITE A TENIR AVEC LES PATIENTS OU LES SUJETS  
QUI FERMENT LES YEUX TRES VITE**

Dès que les yeux se ferment, terminez la phrase de façon appropriée,  
par exemple en disant :

*“Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus,  
beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce  
que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.”*

Reportez-vous ensuite à la fin du paragraphe pendant lequel le sujet a fermé les yeux  
pour savoir à quel endroit vous devez aller pour continuer la lecture.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(2) RelaxeZ-vous. Détendez-vous. Maintenez vos yeux sur la cible. Regardez la aussi fixement que vous pouvez. Si vos yeux s'en écartent, ça ne fait rien... ramenez tout simplement vos yeux sur la cible. Après un moment, il est possible que la cible se brouille, ou peut-être qu'elle bouge, ou encore qu'elle change de couleur. C'est très bien. Si vous devenez somnolent c'est très bien également. Quoi qu'il arrive, laissez les choses se faire et continuez de fixer la cible pendant un moment. Cependant il va venir un moment où vos yeux vont être tellement fatigués, où vous allez les sentir tellement lourds, que vous ne pourrez plus les garder ouverts plus longtemps et qu'ils vont se fermer, peut être de manière tout à fait involontaire. Quand cela va arriver, laissez les choses se faire (Temps : 45 s).

**Si les yeux se sont fermés, allez à la page suivante, colonne de droite.**

**Si les yeux se sont fermés,  
lire ci-dessous**

*Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus, beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.*

(2') RelaxeZ-vous tout simplement. Détendez-vous. Ecoutez attentivement ma voix. Essayez d'écouter ma voix aussi attentivement que vous pouvez. Si votre attention s'éloigne de ma voix, ça ne fait rien... ramenez simplement votre attention sur ma voix. Après un moment, vous trouverez peut-être que ma voix devient faible ou qu'elle s'éloigne de vous ou encore qu'elle devient différente. C'est très bien. Si vous vous endormez encore plus, ce sera également très bien. Quoi qu'il arrive, laissez les choses se faire et continuez tout simplement d'écouter ma voix pendant que vous êtes de plus en plus relaxé. Il n'y a rien d'autre à faire que d'écouter et de vous relaxer. Quoi qu'il arrive, laissez les choses se faire.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(3) Relaxez-vous complètement.  
Relaxez chaque muscle de votre corps.  
Relaxez les muscles de vos jambes...  
Relaxez les muscles de vos pieds.....  
Relaxez les muscles de vos bras... Relaxez  
les muscles de vos mains... de vos doigts....  
Relaxez les muscles de votre cou, de votre  
poitrine... Relaxez tous les muscles de votre  
corps... Laissez vous devenir mou, mou,  
mou... Relaxez-vous encore plus, encore,  
encore, encore. Relaxez-vous  
complètement. Relaxez-vous complètement.  
Relaxez-vous complètement. (Temps : 30  
s).

**Si les yeux se sont fermés, allez à la  
page suivante, colonne de droite.**

**Si les yeux se sont fermés,  
lire ci-dessous**

**Si le patient vient de fermer les yeux,**  
**dire :** *Vous êtes confortablement relaxé,  
mais vous allez vous relaxer encore plus,  
beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant  
fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce  
que je vous dise de les ouvrir ou de vous  
éveiller.*

(3') Relaxez-vous complètement.  
Relaxez chaque muscle de votre corps.  
Relaxez les muscles de vos jambes...  
Relaxez les muscles de vos pieds.....  
Relaxez les muscles de vos bras... Relaxez  
les muscles de vos mains... de vos doigts....  
Relaxez les muscles de votre cou, de votre  
poitrine... Relaxez tous les muscles de votre  
corps... Laissez vous devenir mou, mou,  
mou... Relaxez-vous encore plus, encore,  
encore, encore. Relaxez-vous  
complètement. Relaxez-vous complètement.  
Relaxez-vous complètement.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(4) A mesure que vous vous relaxez de plus en plus, un sentiment de lourdeur envahit peut-être votre corps. Une sensation de lourdeur envahit vos jambes et vos bras... vos pieds et vos mains... tout votre corps. Vous sentez vos jambes lourdes et molles, lourdes et molles... Vos bras sont lourds, lourds... Tout votre corps est lourd, de plus en plus lourd... Comme du plomb. Vos paupières en particulier sont lourdes. Lourdes et fatiguées. Vous commencez de vous sentir somnolent, somnolent et ensommeillé. Votre respiration devient lente et régulière, lente et régulière. Vous devenez somnolent et ensommeillé, de plus en plus somnolent et ensommeillé tandis que vos paupières deviennent de plus en plus lourdes, de plus en plus fatiguées et lourdes (Temps : 50 s).

**Si les yeux se sont fermés, allez à la page suivante, colonne de droite.**

**Si les yeux se sont fermés,  
lire ci-dessous**

**Si le patient vient de fermer les yeux,**  
**dire :** *Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus, beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.*

(4') A mesure que vous vous relaxez de plus en plus, un sentiment de lourdeur envahit votre corps. Un sentiment de lourdeur envahit vos jambes et vos bras... vos pieds et vos mains... tout votre corps. Vous sentez que vos jambes sont lourdes et molles, lourdes et molles... Vos bras sont lourds, lourds... Tout votre corps vous semble lourd, de plus en plus lourd. Comme du plomb. Vous commencez à vous sentir somnolent, somnolent et ensommeillé. Votre respiration est en train de devenir lente et régulière... Vous êtes de plus en plus somnolent et ensommeillé, de plus en plus somnolent et ensommeillé, pendant que tout votre corps est de plus en plus relaxé, de plus en plus relaxé.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(5) Vos yeux sont fatigués de fixer la cible. La lourdeur dans vos paupières augmente. Bientôt vous ne pourrez plus garder les yeux ouverts. Bientôt vos yeux vont se fermer d'eux-mêmes. Vos paupières seront trop lourdes pour rester ouvertes. Vos yeux sont fatigués de fixer la cible. Vos yeux sont en train de devenir humides à cause de la fatigue. Vous devenez de plus en plus somnolent et endormi. La fatigue dans vos yeux devient de plus en plus grande, de plus en plus grande. Il serait tellement agréable de fermer vos yeux, de vous relaxer complètement, et d'écouter tout simplement en somnolant ma voix qui vous parle. Vous aimeriez fermer les yeux et vous relaxer complètement, vous relaxer complètement. Vous allez bientôt atteindre votre limite. La fatigue va être si grande, vos yeux vont être si fatigués, vos paupières vont devenir si lourdes que vos yeux vont se fermer d'eux-mêmes, se fermer d'eux-mêmes (Temps : 60 s).

**Si les yeux se sont fermés, allez à la page suivante, colonne de droite.**

**Si les yeux se sont fermés,  
lire ci-dessous**

**Si le patient vient de fermer les yeux,**  
**dire :** *Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus, beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.*

(5') Vous êtes relaxé, tout à fait relaxé. Mais vous pouvez vous relaxer encore plus si vous vous permettez de le faire. Vous allez bientôt atteindre un état de relaxation complète, profonde. Vous devenez de plus en plus somnolent et endormi. Il y a une sensation agréable de chaleur et de lourdeur dans tout votre corps. Vous vous sentez tellement relaxé, tellement endormi. Plus rien ne vous intéresse, sauf ma voix que vous pouvez entendre dans votre somnolence. Bientôt, vous ne ferez plus attention à rien sauf à ma voix. Pendant ce temps vous continuez à vous relaxer de plus en plus.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(6) Vos paupières deviennent lourdes, très lourdes. Vous êtes relaxé, très relaxé. Il y a une agréable sensation de chaleur et de lourdeur dans tout votre corps. Vous êtes fatigué et somnolent. Fatigué et ensommeillé. Ensommeillé, ensommeillé, ensommeillé. Ecoutez uniquement ma voix. Ne faites attention à rien d'autre qu'à ma voix. Vos yeux se brouillent. Vous avez de la difficulté à voir. Vos yeux sont fatigués. La fatigue devient de plus en plus grande, de plus en plus grande (Temps : 30 s).

**Si les yeux se sont fermés, allez à la  
page suivante, colonne de droite.**

**Si les yeux se sont fermés,  
lire ci-dessous**

**Si le patient vient de fermer les yeux, dire :** *Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus, beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Gardez vos yeux fermés jusqu'à ce que je vous dise de les ouvrir ou de vous éveiller.*

(6') Vous êtes relaxé, très relaxé. Il y a une sensation agréable de chaleur et de lourdeur, de léthargie, dans tout votre corps. Vous êtes fatigué et somnolent. Fatigué et somnolent. Somnolent. Somnolent. Vous ne voulez rien faire d'autre qu'écouter ma voix. Ne faites attention à rien d'autre qu'à ma voix. Vous n'avez plus aucune préoccupation, plus aucun souci. Vous êtes agréablement, profondément relaxé, à chaque instant vous êtes encore plus profondément relaxé. Tout ce qui n'est pas ma voix s'éloigne, est très loin.

**(Continuer page suivante, colonne  
de droite)**

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

Vos paupières sont lourdes. Lourdes comme du plomb. Elles deviennent de plus en plus lourdes, de plus en plus lourdes. Elles tombent, tombent, tombent. Vos paupières semblent lourdes, lourdes comme du plomb... Vos yeux clignent, clignent, clignent... ils se ferment... se ferment.  
(Temps : 15 s)

**Si les yeux sont fermés,  
continuer ci-dessous**

Rien d'autre que ma voix ne vous semble important, rien d'autre n'est important. Maintenant, rien d'autre ne vous semble intéressant que ma voix et ce que j'ai à vous dire. Et même ma voix peut vous parvenir comme dans un rêve à mesure que vous vous relaxez de plus en plus, à mesure que vous vous enfoncez dans cette léthargie, cet état profond de relaxation. Relaxez-vous, relaxez-vous... profondément relaxé. De plus en plus profondément, à chaque instant.

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

Bientôt vos yeux se fermeraient d'eux-mêmes, mais il n'est pas nécessaire de les fatiguer davantage. Vous vous êtes très bien concentré sur la cible, et vous voilà relaxé et somnolent. Maintenant nous voici arrivés à l'instant où vous pouvez tout simplement laisser vos yeux se fermer

**Passez à la page suivante, colonne  
de droite**

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

C'est bon, maintenant, fermez-les.  
(Temps : 15 s).

**Si les yeux restent ouverts,  
continuer ci-dessous**

(7) Vous êtes confortablement relaxé, mais vous allez vous relaxer encore plus, beaucoup plus. Vos yeux sont maintenant fermés. Vous garderez les yeux fermés jusqu'à ce que je vous demande de les ouvrir, ou jusqu'à ce que je vous dise de vous réveiller... Vous vous sentez somnolent et ensommeillé. Continuez tout simplement d'écouter ma voix. Ecoutez-la attentivement. Concentrez vos pensées sur ce que je dis - tout simplement écoutez. Vous allez devenir beaucoup plus somnolent et ensommeillé.

**Continuer ci-dessous**

(7') Vous vous sentez somnolent et ensommeillé. Continuez tout simplement d'écouter ma voix. Ecoutez-la attentivement. Concentrez vos pensées sur ce que je dis - tout simplement écoutez. Vous allez devenir beaucoup plus somnolent et ensommeillé.

**Continuez à la page suivante**

*(Texte commun à 7 et 7')*

Bientôt vous serez profondément endormi, mais vous continuerez de m'entendre. Vous ne vous éveillerez pas jusqu'à ce que je vous le dise. Je vais maintenant commencer à compter. A chaque nombre, vous vous sentirez glisser, glisser dans un sommeil reposant, profond, confortable, profond. Un sommeil pendant lequel vous allez être capable de faire toutes sortes de choses que je vais vous demander de faire. UN — vous vous endormez profondément... DEUX- Vous glissez, vous glissez dans un sommeil profond, un sommeil de plomb ... TROIS, QUATRE — de plus en plus, de plus en plus endormi... CINQ, SIX, SEPT, vous sombrez, sombrez dans un sommeil profond, profond. Rien ne vous dérangera. Faites attention uniquement à ma voix et aux choses sur lesquelles j'attirerai votre attention. J'aimerais que vous continuiez d'écouter attentivement ma voix et ce que je vous dis... HUIT, NEUF, DIX, ONZE, DOUZE— de plus en plus profondément endormi, de plus en plus profondément — TREIZE, QUATORZE, QUINZE — bien que profondément endormi, vous pouvez m'entendre distinctement. Vous m'entendrez toujours si profondément endormi que vous soyez ou que vous ayez l'impression de l'être... SEIZE, DIX-SEPT, DIX-HUIT — profondément endormi, complètement endormi. Rien ne vous dérangera. Vous allez ressentir beaucoup de choses que je

vous dirai de ressentir... DIX-NEUF, VINGT. Profondément endormi ! Vous ne vous éveillerez pas avant que je ne vous le dise. Vous allez désirer dormir et vous ressentirez et vous ferez les choses que je vais vous décrire maintenant. (Temps : 2 mn).

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation. Cotez (+) si les yeux se sont fermés avant le dernier paragraphe de la section (6) ci-dessus — c'est-à-dire avant la demande explicite de les fermer. Allez à la consigne 3a. Abaissement de la main.

Introduction

Maintenant, vous êtes très relaxé et somnolent, vous écoutez ma voix sans faire aucun effort, je vais vous aider à en apprendre plus sur la manière dont vos pensées influencent vos actions dans cet état. Tout le monde n'éprouve pas exactement la même chose dans cet état, et vous n'aurez peut-être pas toutes les expériences que je vais vous décrire. Ça n'a aucune importance. Mais vous ferez au moins certaines des expériences et vous les trouverez intéressantes. Vous n'avez rien d'autre à faire qu'éprouver tout ce que vous pourrez éprouver. Faites bien attention à ce que je vous dis et observez ce qui se passe. Laissez simplement les choses se faire, même s'il ne s'agit pas de ce à quoi vous vous attendiez.

Consigne proprement dite

S'il vous plait, étendez votre bras gauche droit devant vous, avec la paume de votre main tournée vers le bas. C'est ça. Je veux que maintenant vous fassiez bien attention à cette main, aux sensations de cette main, et à ce qui arrive à cette main. A mesure que vous y faites attention, vous êtes plus conscient de cette main que vous ne l'étiez auparavant — vous remarquez si elle est chaude ou froide, s'il y a un léger tremblement, s'il y a une tendance des doigts à bouger, même très légèrement... C'est très bien, je veux que vous fassiez très attention à cette main parce que quelque chose de très intéressant est sur le point de lui arriver. Elle commence à devenir lourde... de plus en plus lourde... comme si un poids était en train d'entraîner la main et le bras vers le bas... vous pouvez vous représenter un poids en train de peser sur votre main... et à mesure qu'elle devient de plus en plus lourde elle commence à bouger... comme si quelque chose la forçait à descendre... à descendre un peu... de plus en plus bas... bas... et à mesure que je compte elle devient de plus en plus lourde et elle descend de plus en plus... un, plus bas, deux, plus bas... trois, plus bas... quatre, plus bas... de plus en plus bas... cinq, plus bas... six, plus bas... sept, huit, de plus en plus lourd, de plus en plus bas... neuf, plus bas... dix, de plus en plus lourd... de plus en plus bas.

Si la main n'est pas complètement descendue, attendez dix secondes ...  
notez l'ampleur du mouvement, puis continuez comme suit :

Si la main n'est pas complètement descendue

Si le bras est complètement descendu

C'est bien... laissez maintenant votre main redescendre complètement jusqu'à sa position initiale sur l'accoudoir, et relaxez-vous. Vous devez avoir remarqué comme le bras et la mains paraissent lourds et fatigués: bien plus qu'ils ne le seraient si vous vous mettiez dans cette position pour un petit moment; vous avez probablement remarqué comme quelque chose semblait tirer votre main vers le bas. Maintenant, relaxez-vous simplement... Le sentiment de confort est revenu dans votre main et votre bras. Là... relaxez-vous.

C'est bien... laissez simplement votre main se reposer là, sur l'accoudoir et relaxez-vous. Le sentiment de confort est revenu dans votre main et votre bras. Là... relaxez-vous.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation + si la main est descendue d'au moins vingt centimètres à la fin du compte des dix secondes.  
Allez à la consigne 4a. IMMOBILISATION DU BRAS

4a. IMMOBILISATION DU BRAS (BRAS DROIT) (Durée : 1 mn 20 s.)

Vous êtes très relaxé. La lourdeur générale que vous avez ressentie de temps en temps, vous la sentez maintenant dans toutes les parties de votre corps. Maintenant je veux que vous fassiez bien attention à votre bras et à votre main droite... Votre bras droit et votre main droite partagent le sentiment de lourdeur... Comme votre main droite semble lourde... et remarquez comment à mesure que vous pensez à cette lourdeur dans votre main, cette lourdeur semble augmenter encore plus... Maintenant votre bras est en train de devenir lourd... TRES LOURD. Maintenant votre main est en train de devenir lourde... tellement lourde... comme du plomb... peut-être que dans un instant vous aimeriez voir comme votre main est lourde... elle semble trop lourde pour monter... mais peut-être que malgré le fait qu'elle est tellement lourde vous pourriez la soulever un peu, même si elle est peut-être maintenant trop lourde pour cela... Pourquoi n'essaieriez vous pas de voir combien elle pèse... Essayez tout simplement de la soulever, essayez tout simplement. Essayez tout simplement de lever votre main, essayez tout simplement...

Donner dix secondes.

Si la main se soulève

Si la main ne se lève pas

**C'est très bien. Vous remarquez comme vous avez dû lutter contre une résistance pour la soulever à cause de l'état de relaxation dans lequel vous êtes. Maintenant remettez votre main sur l'accoudoir et relaxez-vous. La sensation que vous avez de votre main et de votre bras est redevenue normale. Ils ne sont plus lourds. Relaxez-vous... Relaxez-vous complètement.**

**C'est très bien... N'insistez pas. Tout simplement, relaxez-vous ! La sensation que vous avez de votre main et de votre bras est redevenue normale. Ils ne sont plus lourds. Vous pourriez les lever si vous vouliez, mais ce n'est pas la peine d'essayer maintenant. Relaxez-vous tout simplement... relaxez vous complètement.**

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation. Noter (+) si le bras s'est levé de moins de deux centimètres au cours de la période de dix secondes. Allez à l'instruction 5a.

BLOCAGE DES DOIGTS.

**5a. BLOCAGE DES DOIGTS. Durée : 1 minute.**

Maintenant, nous allons essayer quelque chose d'autre. Rapprochez vos mains. Entrecroisez vos doigts.

Attendre 10 secondes

*Si le sujet n'a pas rapproché  
les mains, lui dire :*

Je vais vous aider  
*et rapprocher ses mains*

*Si le sujet a rapproché les mains,  
continuez ci-dessous*

C'est ça. Serrez vos mains fortement l'une contre l'autre. Remarquez comme vos doigts deviennent étroitement entremêlés les uns avec les autres, de plus en plus étroitement entremêlés les uns avec les autres... tellement étroitement entremêlés que vous vous demandez si vous pourriez séparer vos doigts et vos mains... Vos doigts sont entrecroisés, étroitement entremêlés... et je veux que vous essayiez de séparer vos mains... essayez tout simplement...

Accorder dix secondes

Si les mains se sont séparées

C'est très bien. Vous avez remarqué comme c'était difficile de les séparer. Maintenant ramenez vos mains à leur position de repos et relaxez-vous... relaxez-vous tout simplement.

Si les mains ne se sont pas séparées.

Arrêtez et relaxez-vous... Vos mains ne sont plus collées l'une à l'autre... Vous pouvez les séparer... Séparez les, ramenez les sur les accoudoirs et relaxez-vous... relaxez-vous tout simplement...

Cotez. Cotez (+) si les doigts sont incomplètement séparés à la fin des dix secondes. Allez à la consigne 6a. RIGIDITE DU BRAS.

**6a. RIGIDITE DU BRAS (BRAS GAUCHE). Durée : 1 minute.**

S'il vous plaît étendez votre bras gauche bien droit devant vous et fermez le poing... Le bras bien droit devant vous, le poing fermé... Je veux que vous fassiez attention à ce bras et que vous imaginiez qu'il est en train de devenir de plus en plus raide... de plus en plus raide... très raide... et maintenant vous remarquez qu'il se passe quelque chose dans votre bras... vous notez une sensation de raideur qui l'envahit... Il est en train de devenir raide... de plus en plus raide... rigide... comme une barre de fer... et vous savez comme il est difficile... comme il est impossible de plier une barre de fer de la taille de votre bras... Voyez comme votre bras ressemble à une barre de fer... Vérifiez comme il est raide et rigide... Essayez de le plier... Essayez...(Accorder dix secondes).

Si le bras se plie

C'est bien. Je veux que vous éprouviez beaucoup de choses. Vous avez senti la raideur progressive... et que vous avez du exercer un grand effort pour plier votre bras. Remettez votre bras dans sa position de repos... Il n'est plus du tout raide. Pendant que votre bras se relaxe, laissez tout votre corps se relaxer.

Si le bras ne se plie pas

Maintenant relaxez-vous... Cessez d'essayer de plier votre bras... il n'est plus raide... Laissez le reposer à nouveau sur l'accoudoir... Relaxez-vous tout simplement.

Prenez la feuille de dépouillement et notez la cotation. Notez (+) s'il y a moins de cinq centimètres de mouvement du bras en dix secondes. Allez à la consigne 7a.

**MOUVEMENT DES MAINS.**

**7a. MOUVEMENT DES MAINS (RAPPROCHEMENT). Durée : 1 minute.**

S'il vous plait mettez vos deux mains devant vous, les paumes tournées l'une vers l'autre, les mains à une trentaine de centimètres l'une de l'autre. Comme ça, je vais vous aider.

Prenez les mains du sujet et placez-les à environ trente centimètres l'une de l'autre.

Maintenant, je veux que vous imaginiez une force qui attire vos deux mains l'une vers l'autre, qui les pousse l'une vers l'autre. Pendant que vous pensez à cette force qui pousse vos mains l'une vers l'autre, vos mains vont se mettre en mouvement pour se rapprocher, lentement au début, puis elle vont se rapprocher, se rapprocher de plus en plus comme si une force était en train d'agir sur elles... de les rapprocher... de les rapprocher... de plus en plus près, de plus en plus près...

Accordez dix secondes , sans faire de nouvelles suggestions, et notez l'amplitude du mouvement.

Si les mains ne se sont pas touchées

**C'est bien. Vous voyez encore une fois comment le fait de penser à un mouvement produit une tendance à faire ce mouvement. Permettez-moi de vous montrer maintenant qu'il n'y avait plus qu'une petite distance à parcourir pour que vos mains se touchent.**

Si les mains se sont touchées

C'est bien. Maintenant, remettez vos bras sur les accoudoirs et relaxez-vous.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation. Cotez (+) si les mains sont à moins de vingt centimètres l'une de l'autre à la fin des dix secondes. Allez à la consigne 8a.

### INHIBITION VERBALE

#### **8a. INHIBITION VERBALE (NOM). Durée : 50 secondes.**

Maintenant, vous êtes très relaxé... profondément relaxé... Pensez comme ce serait difficile de parler pendant que vous êtes si profondément relaxé... peut-être aussi difficile que de parler quand on est endormi... Je me demande si vous pourriez dire votre nom... En réalité je ne pense pas que vous pourriez... Vous pourrez essayer tout à l'heure, quand je vais vous le demander... Mais je pense que vous trouverez cela tout à fait difficile... Pourquoi n'essayeriez-vous pas de dire votre nom maintenant... tout simplement, essayez de le dire...

Comptez dix secondes

Si le nom a été prononcé

C'est très bien. Vous voyez à nouveau comme vous avez du faire un effort pour faire quelque chose qui est habituellement très facile, comme de dire votre nom. Maintenant, vous pouvez le dire beaucoup plus facilement. Dites-le à nouveau... C'est très bien. Maintenant, relaxez-vous.

Si le nom n'a pas été prononcé

N'insistez pas et relaxez-vous. Maintenant vous pouvez dire votre nom facilement. Allez-y et dites-le... C'est très bien. Maintenant, relaxez-vous.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation.  
Cotez (+) si le nom n'a pas été dit au bout des dix secondes.

Allez à la consigne 9a. HALLUCINATION.

**9a. HALLUCINATION (MOUCHE). Durée : 55 secondes.**

Je suis sûr que vous avez tellement concentré votre attention sur ce que nous venons de faire que vous n'avez pas remarqué cette mouche qui bourdonne autour de vous... Mais maintenant que j'attire votre attention sur elle, vous prenez de plus en plus conscience du fait que cette mouche tourne et tourne autour de votre tête... de plus en plus près de vous... elle bourdonne de façon agaçante... écoutez le bourdonnement qui augmente à mesure qu'elle fonce sur vous sans arrêt... Vous ne vous préoccupez pas beaucoup pour cette mouche... Vous aimeriez bien la chasser au loin... chassez-la... Elle vous agace. Allez-y et chassez la si vous voulez...

Comptez dix secondes

Voilà, elle s'éloigne... elle est partie... et vous n'êtes plus agacé... plus de mouche. Tout simplement relaxez-vous, relaxez-vous complètement.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation.

Cotez (+) pour n'importe quelle mimique, n'importe quel mouvement ou n'importe quelle reconnaissance d'un effet

Allez à la consigne 10a. CATALEPSIE DES YEUX.

**10a. CATALEPSIE DES YEUX. Durée : 35 secondes.**

Vous avez gardé les yeux fermés depuis longtemps pendant que vous êtes resté relaxé. Ils sont maintenant solidement fermés, solidement clos... Si vous essayez de les ouvrir maintenant, vous allez probablement avoir l'impression que vos paupières sont collées l'une à l'autre... complètement collées et fermées... Peut-être que vous allez vouloir essayer d'ouvrir les yeux bien que vos paupières vous semblent si lourdes et si complètement... si fermement collées. Essayez tout simplement... Essayez — d'ouvrir vos yeux

Comptez 10 secondes.

Si les yeux se sont ouverts

Si les yeux sont restés fermés

Très bien, refermez vos yeux. Vous avez eu une occasion de sentir comme ils étaient étroitement fermés. Maintenant relaxez-vous... gardez vos yeux fermés et relaxez-vous.

Maintenant relaxez-vous... N'insistez pas. Vos yeux sont redevenus normaux, mais gardez-les fermés et relaxez-vous.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation. Cotez (+) si les yeux sont restés fermés à la fin des dix secondes.

Allez à la consigne 11a. SUGGESTION POST-HYPNOTIQUE.

**11a. SUGGESTION POST-HYPNOTIQUE (CHANGEMENT DE FAUTEUIL).  
AMNESIE. Durée : 2 mn 30 s.**

Restez profondément relaxé et faites bien attention à ce que je vais vous dire tout-à-l'heure. Dans un moment, je vais compter à l'envers de vingt à un. Vous allez vous réveiller progressivement, mais pendant la plus grande partie de ce compte à rebours vous allez rester dans l'état dans lequel vous êtes maintenant.

Au moment où je dirai "cinq" vous ouvrirez vos yeux, mais vous ne serez pas complètement réveillé. Quand j'arriverai à "un", vous serez complètement réveillé, vous serez dans votre état normal d'éveil. Vous aurez probablement l'impression d'avoir dormi parce que vous aurez du mal à vous rappeler toutes les choses que je vous ai dites et toutes les choses que vous avez faites ou que vous avez éprouvées. En fait, vous allez trouver que c'est un tel effort de vous rappeler n'importe laquelle de ces choses que vous n'allez pas avoir envie de le faire. Il sera beaucoup plus facile de tout oublier, tout simplement, jusqu'à ce que je vous dise que vous pouvez vous en souvenir. Vous ne vous rappellerez de rien de ce qui s'est passé jusqu'à ce que je vous dise : "Maintenant, vous pouvez vous souvenir de tout". Vous ne vous rappellerez de rien du tout jusqu'à ce moment. Quand vous aurez ouvert les yeux, vous vous sentirez bien. Vous n'aurez pas de maux de tête ou d'autres effets indésirables. Je vais maintenant compter à l'envers à partir de vingt, et à "cinq", pas avant, vous allez ouvrir les yeux mais vous ne vous réveillerez pas complètement avant que je dise "un". A "un" vous serez réveillé... Un peu plus tard, je taperai sur la table avec mon crayon. Quand je ferai cela, vous vous lèverez de votre fauteuil, et vous vous dirigerez vers la chaise qui est face de vous, et vous vous y assiérez. Vous ferez cela, mais vous allez oublier que je vous ai dit de le faire, tout simplement comme vous allez oublier le reste, jusqu'à ce que je vous dise : "Maintenant, vous pouvez vous souvenir de tout". Prêt, maintenant :  
20 — 19 — 18 — 17 — 16 — 15 — 14 — 13 — 12 — 11 — 10 — vous voilà à mi-chemin — 9  
— 8 — 7 — 6 — 5 — 4 — 3 — 2 — 1.

Si le sujet a ouvert les yeux

Si le sujet garde les yeux fermés

Comment vous sentez-vous ? Est-ce  
que vous vous sentez tout à fait réveillé ?

Réveillez-vous ! Complètement  
réveillé ! Comment vous sentez-vous ?

Si le sujet se sent endormi

**Cette impression va bientôt partir. Vous vous sentez maintenant complètement éveillé**

L'hypnotiseur tape brièvement sur la table avec son crayon.  
(Comptez dix secondes).

Si le sujet reste assis dans son fauteuil

S'il vous plait, allez vous asseoir sur la chaise qui est devant vous. Je voudrais vous poser quelques questions sur ce qui s'est passé pour vous.

Si le sujet a changé de siège

Maintenant que vous êtes assis sur cette chaise, je veux vous poser quelques questions sur ce qui s'est passé pour vous.

Prenez la feuille de réponse et notez la cotation pour la réponse à la suggestion post-hypnotique.

Cotez (+) pour tout mouvement partiel fait en réponse au bruit du crayon. Allez au formulaire d'interrogatoire.

Utilisez la feuille de réponse pour faire l'enquête sur l'amnésie et pour coter l'amnésie.

**Claire TERZULLI****Effet d'un dispositif d'hypnose en réalité virtuelle  
sur les douleurs aiguës et sur l'activité du système  
nerveux autonome chez le sujet sain****Résumé**

L'hypnose et la réalité virtuelle font partie du panel des interventions non-médicamenteuses pouvant être utilisées seules ou en complément de molécules pharmacologiques pour soulager les douleurs et l'anxiété en clinique. La combinaison des deux techniques pourrait faciliter l'entrée en hypnose. La société Hypno VR développe une application d'hypnose en réalité virtuelle. Les objectifs de cette thèse étaient d'évaluer les propriétés antalgiques de cette application et ses effets sur des paramètres physiologiques (rythme cardiaque, respiration et conductance électrodermale). La thèse s'est articulée autour de trois études. La première visait à évaluer l'effet d'HypnoVR sur les seuils de douleurs au chaud. La seconde, sur la perception de la douleur froide, et enfin la dernière avait pour objectif de comparer HypnoVR à de l'hypnose médicale classique, sur les seuils de douleur et sur le recrutement des contrôles descendants de modulation de la douleur. Ces trois études ont mis en évidence une augmentation des seuils de douleur et une baisse de la perception douloureuse. Sur le plan physiologique, nous avons observé une baisse du rythme cardiaque, une augmentation de la variabilité du rythme cardiaque, ainsi qu'une baisse de la fréquence respiratoire en réalité virtuelle.

**Mots-clés :** Douleur aiguë, Réalité Virtuelle, Hypnose, Système nerveux autonome, Contrôle descendants

**Résumé en anglais**

Hypnosis and virtual reality are part of the panel of non-pharmacological tools that can be used alone or as an adjunct to pharmacological molecules to relieve pain and anxiety in clinical setting. The combination of the two techniques could facilitate hypnosis induction. The company, Hypno VR develops a hypnosis application in virtual reality. The objectives of this thesis were to evaluate the analgesic properties of this application and its effects on physiological parameters (heart rate, respiration and electrodermal activity). The thesis was articulated around three studies. The first one aimed at evaluating the effect of HypnoVR on heat pain thresholds. The second study aimed to evaluate the perception of cold pain and the last one aimed to compare HypnoVR to classical medical hypnosis, on pain thresholds and on the recruitment of descending pain controls. These three studies showed an increase in pain thresholds and a decrease in pain perception. Physiologically, we observed a decrease in heart rate, an increase in heart rate variability, and a decrease in respiratory rate in virtual reality.

**Keywords:** Acute pain, Virtual reality, Hypnosis, Autonomic nervous system, Descending control

---