

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE PARIS VI  
FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

MEMOIRE POUR LE DIPLOME UNIVERSITAIRE

D'HYPNOSE MEDICALE

Année 2004-2005

**MECANISMES DE L'HYPNOSE-ANALGESIE**

Vers un continuum de l'analgésie placebo  
à l'analgésie sous hypnose ?

*Proposition de deux paradigmes expérimentaux*

Dr LAUBENHEIMER Laurent

Algologue

Directeur de l'enseignement : Professeur Pierre CORIAT

Coordonnateur : Dr Jean Marc BENHAIEM

## **REMERCIEMENTS :**

Je remercie tout particulièrement le Pr CORIAT pour avoir permis de réintégrer l'hypnose dans le cursus universitaire et le Dr Jean Marc BENHAIEM coordonnateur qui nous a transmis une part de son savoir faire. L'ambiance particulière qui colore cette formation, mélange de rigueur scientifique et de respect des particularités individuelles, est certes liée à la vision holistique de l'hypnose mais aussi à la personnalité de son coordonnateur.

Je remercie mon confrère et ami le Dr HEDUY pour sa relecture attentive. Je cherchais une manière d'inclure des suggestions motrices adaptées au contexte expérimental. Ton idée du robinet d'eau froide est parfaite, simple et efficace.

Ce travail s'est nourri de toutes mes rencontres professionnelles comme amicales. Certains par une phrase, une démonstration ou une réflexion m'ont aidé à progresser dans la connaissance de l'outil hypnotique sans même parfois en avoir la conscience ou l'intention.

Merci enfin à ma femme et ma fille pour leurs patiences pendant la rédaction de ce travail.

***A ma fille Anne-Lise***

*Un sujet n'existe que s'il n'est pas morcelé. Le déballage technique de ce travail tend hélas à faire disparaître la personne en la réduisant à une pensée, un organe, une fonction. Tu es encore un peu jeune pour comprendre et apprécier ce travail. Si, lors d'une lecture prochaine, bien au delà du discours scientifique, tu perçois le formidable potentiel qui t'est offert par ton imaginaire, tes ressources et l'hypnose alors ce travail aura atteint son objectif.*

## **RESUME :**

Plutôt que débattre de la part de l'effet placebo et de l'effet de l'hypnose dans l'analgésie hypnotique, nous formulerons dans ce travail la question de la manière suivante : l'analgésie placebo et l'analgésie hypnotique partagent-elles les mêmes substrats neurobiologiques ?

La voie opioïdérique descendante a été mise en avant lors des études sur les mécanismes de l'analgésie placebo. Historiquement, les opioïdes endogènes et l'analgésie hypnotique sont séparés. Pourtant, après discussion d'éléments récents de la littérature, nous proposerons de reconsidérer les liens entre les systèmes opioïdériques et l'hypnose analgésique. A l'occasion de la définition d'un paradigme expérimental en rapport avec les hypothèses avancées, nous aborderons l'impact des suggestions verbales et proposerons d'inclure des suggestions motrices adaptées au contexte douloureux.

La perspective d'un partage de substrat neural entre analgésie placebo et analgésie hypnotique a plusieurs implications théoriques et nous conduira notamment à reposer la question d'un continuum dans la suggestibilité individuelle de la veille ordinaire jusqu'à l'hypnose. Un second paradigme expérimental sera soumis en fin d'ouvrage.

La nature plurifactorielle de l'analgésie hypnotique n'autorise pas à réduire l'analgésie hypnotique à un modèle neurobiologique. Nous présenterons alors une approche multi-niveaux des mécanismes supposés de l'analgésie hypnotique en intégrant les principales théories actuellement débattues. Enfin, à la lumière des récentes publications sur les processus attentionnels, nous évoquerons une possible hypofonctionnalité des lobes préfrontaux durant l'hypnose.

Mots clés : hypnose ; analgésie ; effet placebo ; mécanismes ; théories ; paradigmes

## TABLE DES MATIERES

### INTRODUCTION

THEORIES INTERDOMAINES .....	9
------------------------------	---

### PHYSIOLOGIE DE LA NOCICEPTION

GENERALITES.....	11
SUPPORTS ANATOMIQUES.....	12
<i>Les contrôles descendants issus du tronc cérébral.....</i>	<i>12</i>
<i>Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulations nociceptives.....</i>	<i>13</i>

### CONVERGENCES ENTRE ANALGESIE PLACEBO ET ANALGESIE HYPNOTIQUE

GENERALITES SUR L'EFFET PLACEBO.....	16
LE CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR DANS LA DOULEUR, L'EFFET PLACEBO ET L'HYPNOSE... 17	17
LA VOIE OPIOIDERGIQUE DESCENDANTE DANS L'ANALGESIE PLACEBO.....	19
<i>Modalités d'activation de la voie opioïdérique descendante.....</i>	<i>19</i>
PARTICIPATION DES CIDN DANS L'ANALGESIE HYPNOTIQUE .....	20
<i>Inhibition du réflexe nociceptif RIII dans l'hypnose.....</i>	<i>20</i>
<i>Effet topographique de l'analgésie hypnotique .....</i>	<i>21</i>
<i>Hypothèse d'une compétition entre activités pro et anti-nociceptives.....</i>	<i>22</i>
DEGRE D'ANTALGIE DIFFERENT SELON L'HYPNOSABILITE.....	24
<i>Hypnosabilité et processus attentionnels.....</i>	<i>24</i>
<i>Processus attentionnels et degré d'antalgie.....</i>	<i>24</i>
LA VOIE OPIOIDERGIQUE DANS L'ANALGESIE HYPNOTIQUE.....	26
<i>Interprétations de la réversibilité de l'analgésie hypnotique après naloxone.....</i>	<i>26</i>
INFLUENCE DES SUGGESTIONS VERBALES DANS LE DEGRE D'ANTALGIE .....	28
<i>Impact différent selon le score d'hypnosabilité.....</i>	<i>28</i>
<i>Impact antalgique potentiel des suggestions motrices.....</i>	<i>28</i>

### PARADIGME EXPERIMENTAL N°1

OBJECTIFS .....	31
MATERIELS ET METHODES.....	31
<i>Sélection des sujets.....</i>	<i>31</i>
<i>Mesure des seuils nociceptifs.....</i>	<i>31</i>
PROCEDURE EXPERIMENTALE.....	32
<i>Contexte et besoin d'antalgie.....</i>	<i>32</i>
<i>Utilisation de la naloxone.....</i>	<i>33</i>

### IMPLICATIONS THEORIQUES

PRINCIPALES THEORIES DE L'ANALGESIE HYPNOTIQUE.....	36
ILLUSION PERCEPTIVE ET NEUROPLASTICITE CORTICALE.....	37
APPROCHE MULTI-NIVEAUX DES MECANISMES DE L'ANALGESIE HYPNOTIQUE. ....	37
UN CONTINUUM DANS LA SUGGESTIBILITE ? .....	39
<i>La notion de continuum en psychiatrie.....</i>	<i>39</i>
<i>Un continuum dans la suggestibilité.....</i>	<i>39</i>
QUID DE L'HYPNOSE S'IL EXISTE UN CONTINUUM DANS LA SUGGESTIBILITE ? .....	41
<i>Une dynamisation corticale par l'hypnose ? .....</i>	<i>41</i>
<i>Une hypoactivation des lobes préfrontaux ?.....</i>	<i>43</i>
<i>Interprétation possible des signes de transe.....</i>	<i>44</i>

## PARADIGME EXPERIMENTAL N°2

OBJECTIFS .....	47
MATERIELS ET METHODES.....	47
<i>Présentation de l'étude aux sujets et consentement</i> .....	47
<i>Sélection des sujets</i> .....	47
<i>Utilisation de la naloxone</i> .....	48
<i>Pommade anesthésique placebo</i> .....	48
PROCEDURE EXPERIMENTALE.....	48
<i>Constitution de groupes</i> .....	48
<i>Mesure des seuils nociceptifs</i> .....	49
<i>Procédure hypnotique</i> .....	49

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

L'hypnose, cette « vieille dame » fille de la transe chamanique, est maintenant reconnue dans le monde scientifique comme en attestent les publications qui lui sont consacrées dans les meilleurs revues scientifiques et médicales. Son efficacité antalgique a été confirmée depuis de nombreuses années par des études expérimentales, utilisant des méthodes d'investigations rigoureuses.

Par ailleurs, parallèlement au renouveau de l'hypnose, on assiste depuis plusieurs années au développement de la médecine fondée sur des faits démontrés (Evidence Base Medicine). Ces preuves objectives, provenant d'études scientifiques, fondamentales ou cliniques, reposent sur une méthodologie rigoureuse. Ainsi, les études contrôlées en double aveugle randomisées sont de plus en plus fréquentes et la notion d'effet placebo est maintenant répandue.

Cependant, le caractère subjectif de l'hypnose augmente la difficulté de mettre en place une méthodologie répondant aux exigences de l'« evidence base medicine ». Néanmoins, même s'il semble illusoire de vouloir utiliser les concepts de la médecine factuelle pour expliquer le fonctionnement du psychisme humain, nous proposerons d'utiliser un outil expérimental issu des recherches EBM pour tenter de mettre en évidence un des mécanismes de l'hypnose analgésie.

Après un bref rappel anatomique, nous discuterons des points de convergences présents dans la littérature entre analgésie hypnotique et analgésie placebo. Un premier paradigme expérimental, inspiré des recherches sur l'effet placebo, sera proposé pour tenter de clarifier la participation des opioïdes endogènes. Les implications théoriques d'un partage éventuel de substrat neural entre l'analgésie hypnotique et analgésie placebo seront alors discutées. Enfin, un second paradigme visant à révéler un possible continuum entre l'analgésie placebo et l'analgésie hypnotique sera présenté.

## THEORIES INTERDOMAINES

Il est courant, en médecine, d'utiliser un médicament sans en connaître son fonctionnement précis, ce dernier n'étant élucidé qu'ultérieurement. La problématique semble identique concernant l'hypnose où une percée théorique substantielle est impatiemment attendue.

Plutôt que de s'attaquer *in situ* à la connaissance des mécanismes de l'hypnose, nous tenterons dans ce travail d'établir un lien avec une autre discipline. La création de relations entre des disciplines scientifiques donne lieu aux « théories interdomaines ». Bien qu'établir des liens entre des domaines scientifiques ne doit pas être un idéal en soi (cf. le rêve de «l'unification globale»), il peut être ponctuellement nécessaire pour résoudre un problème. En effet, il arrive qu'il faille parfois se tourner vers un autre domaine, possédant des outils, des concepts ou des informations qui ne sont pas disponibles dans le champ initial. Ainsi, un domaine peut fournir une localisation ou expliquer la nature physique d'un processus décrit dans un autre domaine. Pour exemple, la cytologie indique à la génétique que les gènes sont dans les chromosomes. La génétique classique postulait la réplication des gènes sans en connaître la nature. La découverte des chaînes d'ADN par Watson et Crick biologistes a permis d'expliquer le processus.

Par ailleurs, comme l'effet placebo est partout, dans toute thérapeutique, qu'elle soit médicamenteuse ou psychothérapeutique, l'hypnose possède donc aussi dans la somme de ses effets, une composante non spécifique (effet placebo) et une composante spécifique (liée au phénomène hypnotique). Mais la taille de ces deux composantes reste inconnue.

Aussi, nous nous proposons d'aborder dans notre réflexion, la question de l'effet placebo dans l'hypnose de manière différente. Plutôt que discuter de la part de l'effet placebo et de l'effet de l'hypnose dans l'analgésie constatée, nous formulerons la question de la manière suivante : l'analgésie placebo et l'analgésie hypnotique partagent-elles les mêmes substrats neurobiologiques? Dans cette approche, les outils expérimentaux développés à l'occasion de l'étude des mécanismes neurobiologiques de l'analgésie placebo peuvent s'avérer utiles pour mieux comprendre le(s) mécanisme(s) de l'hypnose analgésie.

Afin de mieux appréhender l'intérêt de notre démarche, nous présenterons succinctement la physiologie de la nociception avant de discuter les points de convergence entre analgésie hypnotique et placebo.

## **PHYSIOLOGIE DE LA NOCICEPTION**

## PHYSIOLOGIE DE LA NOCICEPTION

### GENERALITES

La douleur est une expérience subjective complexe, un phénomène essentiellement central modulé par le contexte, les expériences antérieures, le degré de motivation et les processus d'anticipation. Ces différents facteurs relèvent de la sphère psychologique et contribuent largement aux difficultés de quantification de la douleur.

L'expérience de la douleur peut être divisée en une dimension sensori-discriminative (intensité, qualité, localisation) et en une dimension affective (aspect désagréable). La valence négative de la douleur, son aspect désagréable associé à l'expérience sensorielle est une caractéristique fondamentale de la douleur qui permet à l'organisme l'exécution de comportements appropriés. Ainsi, la vaste gamme de réponses autonomes, hormonales et comportementales visent à maintenir l'intégrité corporelle menacée par des stimulations nociceptives potentiellement dommageables.

Chacun développe implicitement au fil du temps des stratégies pour faire face à la douleur aiguë et/ou chronique. En dépit du fait qu'une partie de ces stratégies peuvent reposer sur des mécanismes neurobiologiques communs, il est généralement admis que des facteurs cognitifs, environnementaux et socioculturels, propres à chaque sujet, modulent le degré ou les séquences de sollicitation de ces substrats anatomiques communs. Ainsi, les mécanismes aboutissant à un soulagement peuvent varier entre individus et, mais probablement dans une moindre mesure, chez un même sujet au cours du temps.

Ainsi, aucun paradigme expérimental ne peut à lui seul appréhender l'ensemble des mécanismes qui modulent la perception de la douleur aiguë et a fortiori des douleurs chroniques. Tout au plus, peut-on espérer identifier un des substrats biologiques antalgiques lors d'un protocole expérimental très rigoureux.

## SUPPORTS ANATOMIQUES

La douleur mobilise l'ensemble des ressources de l'organisme afin de développer un comportement adapté orienté vers la sauvegarde de l'intégrité corporelle. Plusieurs niveaux de modulation de l'information nociceptive ont été mis en évidence depuis les nocicepteurs périphériques jusqu'au cortex pré-moteur en passant par la corne postérieure de la moelle épinière et le tronc cérébral. Notre intention n'est pas de décrire ici l'ensemble des mécanismes régulateurs de la douleur. Cependant, parmi ces mécanismes de modulation, les contrôles inhibiteurs descendants nous semblent importants à rappeler ici car des éléments de la littérature discutés plus loin évoquent une sollicitation de ces systèmes dans l'analgésie hypnotique et placebo.

Schématiquement deux types de contrôles supra-spinaux inhibiteurs ont été identifiés : 1) Les contrôles descendants issus du tronc cérébral et 2) Les contrôles descendants déclenchés spécifiquement par les stimulus nociceptifs (CIDN). Ces deux mécanismes exercent un rôle inhibiteur sur les neurones convergents point d'entrée des informations douloureuses au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière.

*Les contrôles descendants issus du tronc cérébral*

Plusieurs zones au niveau bulbaire sont reconnues comme ayant une fonction analgésique. La stimulation de la substance grise péri-aqueduc (SGPA), située dans le tronc cérébral autour de l'aqueduc du mésencéphale (Fig.1) entraîne une puissante analgésie chez le rat. Cette zone riche en récepteurs morphiniques projette sur le noyau raphé magnus (NRM), lui-même en connexion avec les neurones convergents (WDRL) de la corne postérieure de la moelle (Fig.2,3).

Chez le rat, des analgésies cutanées de localisation différente ont été démontrées selon l'endroit de stimulation de la SGPA (Soper & Melzack, 1982). La SGPA aurait donc une organisation somatotopique. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline.



Fig. 1. La SGPA (flèche jaune sur les coupes IRM) a une densité élevée en récepteurs opioïdes (couleur rouge et jaune).

*Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulations nociceptives*

Ces phénomènes inhibiteurs sont désignés sous le terme CIDN, ils sont spécifiquement déclenchés par des influx nociceptifs (fibres Ad et C). Il sont étudiés à l'aide du réflexe nociceptif RIII un réflexe polysynaptique de longue latence que l'on peut observer lorsqu'une stimulation devient légèrement douloureuse. Son seuil d'apparition et son amplitude sont directement corrélés au seuil et à l'intensité de la douleur. Le réflexe RIII dépend uniquement de circuits organisés dans la moelle épinière. La puissance des CIDN est proportionnelle à l'intensité et la durée des stimulations. Un décalage temporel et un post effet peuvent apparaître dans des douleurs soutenues. Ainsi, le réflexe nociceptif RIII peut être profondément inhibé par des stimulations nociceptives intenses. Par exemple, l'immersion dans l'eau à 47° abolit complètement la réponse réflexe RIII qui mettra 10 mn à recouvrer son niveau initial. Lorsque les stimulations ne sont pas douloureuses 40 à 44° elles n'entraînent pas de modification du réflexe nociceptif RIII (Willer, 1999).

Les CIDN projettent des fibres, à partir de la région bulbaire, sur l'ensemble des neurones spinaux à chaque étage et vont obtenir un effet inhibiteur sur les neurones convergents qui véhiculent des informations nociceptives et somesthésiques basales. Les CIDN sont ainsi sous-tendus par une boucle anatomique (faisceau spino-réticulaire - SGPA - NRM - funiculus dorsolatéral - WDRL).

Le système nerveux central extrait les variations et irrégularités dans le flux dense véhiculé par les organes sensoriels. Dans ce cadre, le rôle fonctionnel des CIDN consisterait en une extraction de la douleur émergente du bruit de fond somesthésique basal issu des WDRL. Ainsi, les stimulations nociceptives seraient à l'origine de puissants effets inhibiteurs diffusant sur la totalité des neurones à convergence hormis ceux dont le champ récepteur est concerné par la stimulation nociceptive initiale. L'abaissement provisoire du seuil nociceptif dans le métamère stimulé associé à une augmentation de ce seuil dans tous les autres métamères non concernés améliorerait alors le rapport signal/bruit. Le contraste ainsi créé faciliterait l'extraction du message douloureux émergent du bruit de fond somesthésique pour une localisation plus rapide et précise (Fig.4).

Une fois le message douloureux extrait et le comportement adaptatif approprié défini, cette boucle de rétroaction inhibitrice serait levée pour restaurer le bruit de fond somesthésique. Une antalgie puissante en direction du métamère stimulé pourrait suivre rendant ainsi possible le geste de sauvegarde. Fields (Fields, 1999) a mis en évidence chez le rat deux catégories particulières de cellules dans la RVM (ON/OFF Cells) dont l'activité est différente avant et après le réflexe de retrait de la queue lors d'une stimulation nociceptive (tail withdrawal). Ainsi, les cellules ON pro-nociceptives faciliteraient la transmission des informations (extraction du message) tandis que les cellules OFF inhiberaient la douleur pour assurer à nouveau l'antalgie. Le basculement de l'activité pro-nociceptive à l'activité anti-nociceptive se ferait probablement de manière réflexe mais serait aussi modulé par des régions corticales orbitofrontales en fonction du comportement approprié de sauvegarde défini.

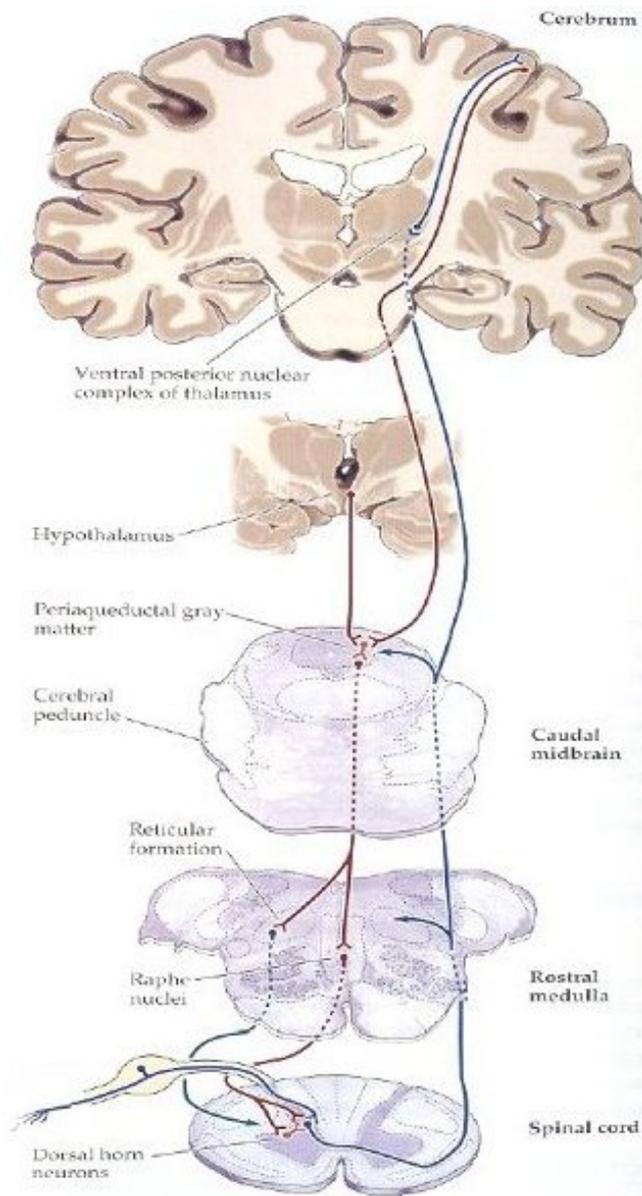


Fig.2. Organisation générale des voies ascendantes (bleu) et descendantes (rouge) mises en jeu dans la nociception. La voie représentée en rouge correspond à la voie opioïdérique cortico-bulbaire qui projette sur la SGPA (Purves 2001).

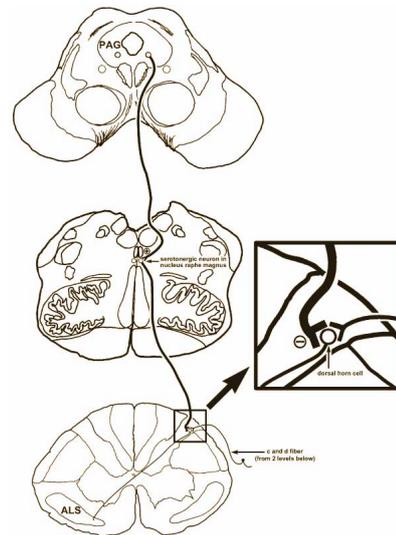


Fig.3. La SGPA projette des fibres sur le noyau raphé magnus. Ce dernier module alors l'activité des neurones convergents de la corne postérieure. Une somatotopie précise existerait dans la SGPA.

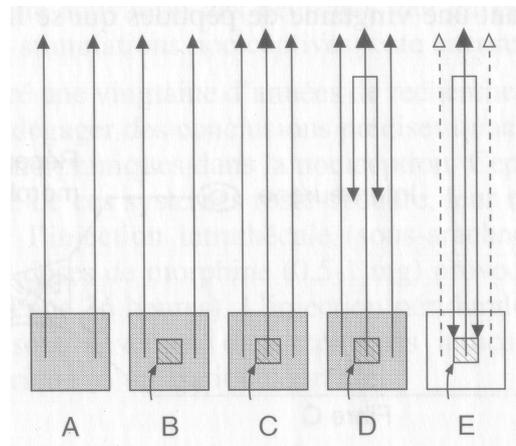


Fig.4 Rôle fonctionnel hypothétique des CIDN (extraction du message nociceptif). A) Une information somesthésique de base est envoyée en permanence vers le cerveau depuis les neurones convergents (WDRL) de la corne postérieure. B,C) Une stimulation nociceptive apparaît dans une région corporelle (flèche). Les neurones à convergence et les neurones nociceptifs spécifiques (carré intérieur) envoient un message vers les centres supérieurs. D,E) Ce dernier active les CIDN qui vont inhiber l'ensemble des neurones convergents non concernés par le stimulus nociceptif initial. Ces mécanismes amélioreraient le rapport signal/bruit pour faciliter la localisation du message douloureux du bruit de fond somesthésique de base.

## **CONVERGENCES ENTRE ANALGESIE PLACEBO ET ANALGESIE HYPNOTIQUE**

## CONVERGENCES ENTRE ANALGESIE PLACEBO ET ANALGESIE HYPNOTIQUE

Le rapprochement de ces deux types d'antalgie n'est pas nouveau. Pour exemple, les premières études comparatives avec placebo apparaissent dès 1785 afin d'apprécier la validité des théories de Mesmer sur le magnétisme animal. Dans les années 1900, après s'être formé aux techniques de l'hypnose auprès de Liébault, Emile Coué répandit sa technique d'autosuggestion devenue célèbre. Dans une étude de 1969, McGlashan, Evans, et Orne ont mis en évidence un degré comparable de soulagement entre suggestion hypnotique et pilule placebo lors d'une douleur induite chez des sujets peu suggestibles. Les sujets hautement suggestibles obtenaient une antalgie supérieure à celle du placebo médicamenteux. Les auteurs en ont conclu que l'hypnose, comme tout antalgique, avait une composante placebo mais que chez les sujets hypnotisables, l'hypnose était plus puissante que le placebo. Plusieurs théoriciens de l'hypnose ont donc déjà associé l'hypnose à des processus psychiques liées aux attentes et à l'effet placebo.

### GENERALITES SUR L'EFFET PLACEBO

Les termes placebo et effet placebo ont un sens différent. Le placebo est une substance inerte (mais que le sujet croit être active) tandis que l'effet placebo est la réponse de l'organisme à cette substance ou thérapeutique inerte. Les discussions sur l'effet placebo débutent avec les travaux de Beecher (1955, 1959). Beecher a mis en évidence qu'environ 36% des individus obtenaient un effet antalgique d'au moins 50% avec un placebo. Ce pourcentage de sujets placebo-répondeurs a été depuis lors confirmé par de nombreux auteurs (Evans, 1974, Turner et al., 1994, Wall, 1992, 1994).

L'effet placebo est un concept de la médecine qui a connu au cours de son histoire des phases d'exaltation comme de dérision. Introduit à l'origine pour tenter d'expliquer les mécanismes psychophysiologiques de guérisons spectaculaires, il fut rattaché un temps à des notions de personnalités. Les placebos répondeurs seraient plutôt suggestibles, névrosés, hystériques... Dans les études cliniques médicamenteuses, l'effet placebo était encore récemment considéré comme un biais méthodologique, sorte de variable parasite interférant ou masquant les effets potentiels d'un principe actif. Nombre de médecins considèrent encore que la mise en évidence d'un effet placebo dans les effets thérapeutiques est un signe minorant leurs habilités et efficacités thérapeutiques.

L'approche récente de l'effet placebo est beaucoup plus positive. Elle cherche à mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques de l'effet placebo qui amènent des réactions physiologiques allant dans la direction souhaitée (soulagement de la douleur, amélioration de la dépression). Certaines analgésies provoquées par des placebos sont réversibles par injection de naloxone, suggérant une participation des opioïdes endogènes. De fait, on ne peut plus réduire l'effet placebo aux seuls biais méthodologiques. Il conviendrait maintenant d'appréhender plutôt l'effet placebo comme une forme d'analgésie psychogène montrant les liens entre mécanismes psychologiques et neurobiologiques, preuve indirecte de la complexité des interactions entre l'esprit et le corps. Dès lors, certains ne rechignent plus à utiliser l'effet placebo comme un puissant moyen de soulagement, accompagnant l'usage d'un médicament antalgique reconnu. La notion d'induction placebo voit le jour (modalité de présentation du médicament, mis en exergue des effets antalgiques puissants de la molécule prescrite).

#### LE CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR DANS LA DOULEUR, L'EFFET PLACEBO ET L'HYPNOSE

L'essor des techniques d'imagerie fonctionnelle auquel nous assistons a permis d'étudier les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent l'expérience de la douleur chez l'homme. Il est maintenant admis que l'aspect sensoriel (localisation, tonalité) de la douleur est représenté par une activation du cortex SI et de l'insula, tandis que son caractère désagréable est associé à une activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) dorsal (Peyron et al, 2000; Rainville et al., 1997; Coghill, 2003).

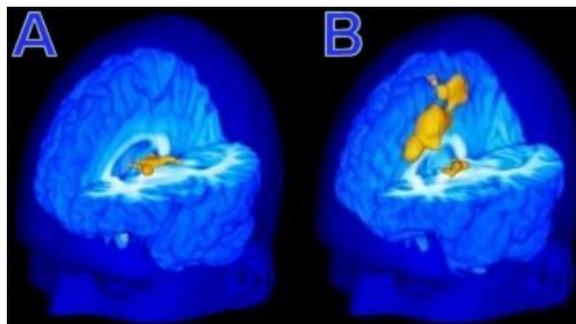


Fig.5. Corrélation entre l'intensité douloureuse mesurée sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'activité corticale pendant une stimulation nociceptive thermique à 49° chez 17 volontaires sains. Illustre l'implication du CCA et le fait que des perceptions douloureuses d'intensités très différentes peuvent apparaître pour un même niveau de stimulation périphérique. A : Sujet peu sensible (EVA 1/10). B: Sujet très sensible (EVA 9/10). Coghill et al., 2003

Récemment, une ségrégation fonctionnelle du CCA a été mise en évidence : La partie moyenne du CCA jouerait un rôle dans le codage de l'intensité tandis que la partie postérieure serait impliquée dans la prédiction des conséquences sensorielles d'une action douloureuse (Mohr et al., 2005). En effet, l'aptitude à prédire le danger d'une douleur grâce à la mémorisation des expériences antérieures est un aspect important des capacités adaptatives.

L'implication du CCA dépasse donc la seule modulation du caractère désagréable de la douleur. Carrefour entre plusieurs zones corticales, il joue un rôle crucial dans la motivation, l'anticipation et la régulation des comportements selon le contexte (Peyron et al., 1999). Or, s'agissant de la douleur, les attentes constituent un facteur cognitif capital. Un placebo qui ne possède pas d'action pharmacologique intrinsèque peut induire une analgésie en modifiant les attentes de soulagement et ainsi faire varier de 25 à 49 % les intensités douloureuses (Price et al., 1999). Une activation du CCA et du cortex cérébelleux postérieur a pu être observée dans ces conditions d'attentes (Ploghaus et al., 1999 ; Petrovic, et al., 2002).

Le CCA n'est pas à l'index dans l'analgésie hypnotique. L'IRM fonctionnelle (IRMf) a mis au jour une des assises neurobiologiques de l'analgésie hypnotique en révélant la modulation du CCA selon le type de suggestions hypnotiques proposées (Rainville, 1999). Depuis, des modifications ont été observées dans d'autres régions corticales en fonction des paradigmes expérimentaux : cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), cortex cérébelleux postérieur, tronc cérébral (Tracy, 2002; Faymonville, 2001).

Il est depuis peu relevé qu'un placebo aussi bien que les suggestions hypnotiques de douleur modulent une grande partie des régions cérébrales admises à ce jour comme faisant partie de la matrice neurale des perceptions nociceptives (Wager et al., 2004; Derbyshire, 2004). Comme des activations corticales communes se dessinent de plus en plus entre analgésie placebo et analgésie hypnotique, plusieurs auteurs évoquent un possible partage de substrats neurobiologiques entre ces deux types d'analgésies très liées aux attentes (Kirsch, 1999 ; Ploghaus et al., 2003; Liebermann et al., 2004).

Il est indéniable que l'IRMf a fait progresser la connaissance des mécanismes de la douleur, de l'effet placebo et de l'hypnose. Cependant, une similarité d'activation corticale ne peut suffire pour conclure à un partage de substrats neurobiologiques. En effet, imager grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) les variations locales de perfusion cérébrale ne permet pas de déduire la nature inhibitrice ou excitatrice des activités neurales incriminées. De plus, la résolution temporelle de l'IRMf est de 5 secondes (décalage entre l'activité électrique des neurones et l'augmentation locale du flux sanguin). Il est délicat alors d'identifier des processus cognitifs furtifs et complexes.

En dépit des difficultés rencontrées lors des paradigmes expérimentaux à base d'IRMf, ces aspects nous invitent à préciser davantage les éléments congruents entre l'analgésie placebo et hypnotique puis à définir plus loin un autre type de paradigme expérimental.

## LA VOIE OPIOÏDERGIQUE DESCENDANTE DANS L'ANALGESIE PLACEBO

Il est probable que le réseau neuronal opioïdérique situé dans le cortex cérébral et le tronc cérébral soit impliqué dans l'analgésie placebo. Cette analgésie peut être supprimée par l'injection de naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (Lewine et al., 1978). Récemment, une activation corticale commune a été mise en évidence lors de l'injection d'un agoniste des récepteurs opioïdes et d'un placebo (Petrovic et al., 2002). Dans cette étude, l'activité fronto-cingulaire était couplée à celle de la région péri-aqueducule. Ces activations s'avéraient nettement plus importantes chez les placebo répondeurs. Wager a renforcé ces premiers résultats en trouvant une corrélation significative entre l'activité des cortex orbito-frontal, DLPFC, le tronc cérébral et la production d'une analgésie placebo (Wager et al., 2004).

La voie opioïdérique activée lors de l'effet placebo aurait une somatotopie précise. En effet, des réponses analgésiques bloquées par la naloxone peuvent être dirigées vers différentes parties du corps. Ainsi, si on applique quatre stimulus nociceptifs aux mains et aux pieds et de la pommade anesthésique placebo à une main, la douleur ne sera réduite que sur cette seule main (Benedetti, 1999).

Même si l'effet placebo ne se limite pas à ce substrat neurobiologique, ces aspects évoquent une participation de la voie inhibitrice descendante qui chemine du lobe frontal vers le tronc cérébral puis la moelle. En effet, les cortex orbito-frontaux (OrbC) et cingulaires antérieurs projettent dans la SGPA qui, à son tour, module l'activité de la région bulbaire rostro-ventrale médiane (RVM).

Des messages cognitifs différents de ceux liés aux attentes de soulagement peuvent-ils solliciter ces mécanismes opioïdériques ? Des processus attentionnels focalisés constituent-ils par exemple des signaux suffisants pour activer la voie descendante de modulation de la douleur ?

### *Modalités d'activation de la voie opioïdérique descendante*

L'impact de l'attention sur les seuils de perception de la douleur a été étudié. Le détournement de l'attention des stimulus nociceptifs augmente le seuil de détection de la douleur (Miron et al, 1989) tandis que l'attention portée directement aux stimulus augmente l'intensité douloureuse (Bushnell et al., 1985). Willer et al. rapportent une inhibition de l'amplitude du réflexe RIII associée à une diminution de la perception douloureuse lors du détournement de l'attention vers une tâche de calcul mental.

Plus récemment, Tracy et al (2002) ont exploré l'impact des processus attentionnels sur les CIDN en veille ordinaire. Pendant des stimulations nociceptives thermiques, l'activation en IRMf de la substance grise péri-aqueducale s'est révélée plus importante lorsque les sujets détournent leur attention des stimulus douloureux. L'activité IRM de la SGPA était proportionnelle au degré de soulagement. Cette étude suggère que des processus attentionnels peuvent agir sur les CIDN probablement par l'intermédiaire de connexion fronto-bulbaire descendantes. Cependant, même si la SGPA est connue riche en récepteurs opioïdes, l'étude ne peut affirmer si la voie opioïdérique descendante est concernée, l'effet de la naloxone n'ayant pas été testé dans ce paradigme.

Les éléments de la littérature cités ci-dessus, nous amènent à nous interroger sur la participation des voies inhibitrices descendantes dans l'analgésie hypnotique.

#### PARTICIPATION DES CIDN DANS L'ANALGESIE HYPNOTIQUE

L'analgésie hypnotique repose, en partie, sur la mise en jeu de systèmes capables de réduire ou bloquer la transmission des informations douloureuses, dès le premier relais dans la moelle épinière. Ce constat s'appuie sur le fait que des suggestions verbales d'analgésie ont été capables d'inhiber le réflexe RIII provoqué expérimentalement par des stimulations douloureuses.

##### *Inhibition du réflexe nociceptif RIII dans l'hypnose*

Sandrini et al (2000) ont comparé les effets de l'hypnose sur les CIDN chez 20 volontaires répartis en deux groupes : Un groupe hautement suggestible et le second faiblement suggestible (Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility Form A et Stanford Hypnotic Susceptibility Scale Form A). Les auteurs ont observé une réduction significative des intensités subjectives de la douleur quelque soit le degré de suggestibilité pendant les suggestions de relaxation et dissociation. Lors des suggestions d'analgésie localisée (gant protecteur), une inhibition significative du réflexe RIII a été constatée uniquement chez les sujets hautement suggestibles (réduction de 58% par rapport aux valeurs en veille ordinaire). Ainsi, les sujets hautement hypnotisables ont développé une analgésie supérieure avec une inhibition significative du réflexe RIII suggérant la participation des CIDN dans ce groupe.

*Effet topographique de l'analgésie hypnotique*

Benhaiem et al. ont étudié les effets locaux et distants de suggestions d'analgésie localisée. Dans son paradigme expérimental, les stimulus douloureux étaient appliqués au pied gauche (dos du pied) et à la main gauche (éminence thénar). Les suggestions d'analgésies étaient limitées au pied gauche et répétées (texte lu) pendant la mesure des seuils. Aucune suggestion d'analgésie en direction des mains n'a été proposée.

Cette étude amène plusieurs résultats et constatations : tout d'abord, des suggestions d'analgésies en direction d'une partie du corps produisent une antalgie localisée d'autant plus prononcée que le sujet est suggestible. Ces résultats sont en accord avec des études précédemment réalisées par Hilgard en 1983, Price et Barber en 1987, Kiernan et coll. en 1995. Ensuite, à la différence des seuils douloureux, les niveaux de détection au chaud et au froid ne sont pas modifiés et ce quelque soit la topographie et le degré de suggestibilité. Enfin, un effet paradoxal hyperalgésique (abaissement du seuil douloureux du pied gauche) peut être observé. Cet effet est plus fréquent chez les sujets à bas score d'hypnosabilité (Fig.6).

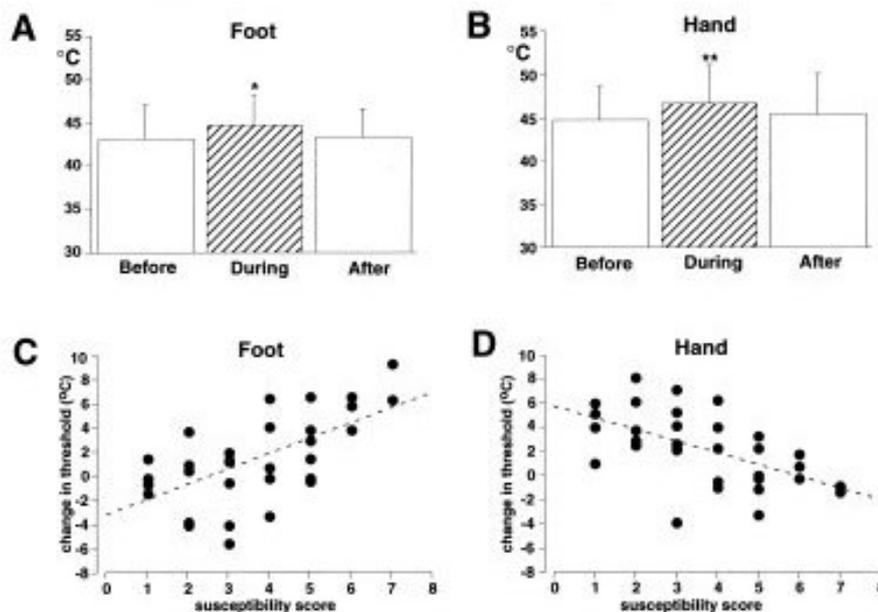


Fig.6. (A,B) Seuils douloureux au chaud mesurés au pied et à la main avant, pendant et 15 min après des suggestions d'analgésies limitées au pied. Les seuils sont augmentés significativement au pied et à la main durant l'hypnose. (C,D) Les variations des seuils sont corrélés positivement avec les scores d'hypnosabilité pour le pied, mais négativement corrélés avec l'hypnosabilité pour la main. Benhaiem, 2001.

Il est pour le moment difficile de donner une explication fiable à ce phénomène. Plusieurs hypothèses peuvent être posées sans s'exclure mutuellement. D'après les auteurs se référant aux travaux de Spanos, l'effet paradoxal hyperalgique constaté au pied lors de suggestions dirigées à cet endroit peut être déterminé par des variables psychologiques. Ainsi, les candidats peu suggestibles qui ne souhaitent pas être de bons sujets peuvent faire apparaître des phénomènes inverses à ceux attendus lorsque l'expérimentateur donne des suggestions d'analgésie localisée. L'hyperalgésie constatée parfois au membre inférieur, s'accompagne d'une analgésie au niveau du membre supérieur. Il est possible en se référant aux travaux de Willer (Willer et al. 1979) que l'analgésie rencontrée à la main lors de suggestions dirigées vers le pied soit liée soit liée au partage des ressources attentionnelles du sujet. La focalisation de l'attention sur le pied produirait une baisse relative de l'attention sur la main avec une augmentation du temps de réaction.

*Hypothèse d'une compétition entre activités pro et anti-nociceptives*

Plus le sujet est suggestible, plus il semble développer une antalgie puissante et de localisation congruente avec les suggestions verbales. Ces éléments topographiques rappellent certains aspects de l'expérience de Benedetti qui mettaient en lumière une antalgie limitée au siège d'application d'une pommade anesthésique placebo (Benedetti et al.; 1999).

Les sujets peu suggestibles montrent une antalgie paradoxale dans la main et une hyperalgésie au pied. L'hyperalgésie paradoxale du pied associée à une anesthésie de la main évoque une activation à visée pro-nociceptive des CIDN (exacerbation des douleurs dans le territoire du pied stimulé, antalgie paradoxale sur la main pour extraire plus rapidement le message nociceptif).

Il est possible alors que les résultats expérimentaux soient le fruit d'une balance entre activation des CIDN (activité pro-nociceptive) et production d'une activité anti-nociceptive endorphinique somatotopique (permettant un geste de sauvegarde). Cette balance serait différente selon l'hypnosabilité des sujets (Fig.7). Ainsi, en suivant cette hypothèse, les sujets hautement suggestibles (HH) pourraient, lors de suggestions dirigées vers le pied, produire une antalgie focalisée. La voie opioïdérique cortico-bulbaire qui projette sur la SGPA pourrait servir de substrat neural à cette antalgie. Une fois l'antalgie du pied effective, les CIDN seraient ainsi moins sollicités. Chez les sujets peu suggestibles (LH) par contre, la plus faible sollicitation de la voie opioïde descendante aurait pour effet une bascule vers une activité pro-nociceptive de la moelle épinière, c'est à dire une facilitation des CIDN (exacerbation de la douleur du pied, antalgie dans les autres territoires).

Il est évident que notre discussion des résultats expérimentaux de cette étude est largement spéculative, d'autant plus que la participation des opioïdes était historiquement écartée dans l'analgésie hypnotique comme nous verrons plus loin. Cependant, nous proposerons subséquemment un paradigme expérimental visant à confirmer ou infirmer cette hypothèse notamment par une adaptation de ce protocole expérimental inspiré des recherches sur l'effet placebo.

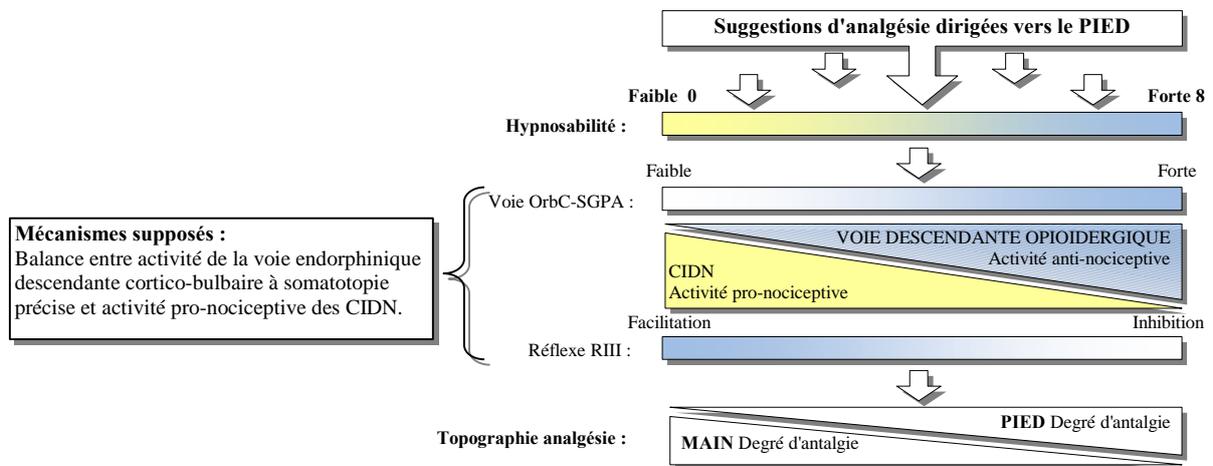


Fig.7. Supports neurobiologiques supposés mis en jeu lors de suggestions hypnotiques d'analgésies localisées : Les suggestions auraient un impact différent sur la voie descendante opioïdérique selon le score d'hypnosabilité du sujet. La somatotopie de l'analgésie hypnotique serait le résultat d'une balance entre l'activité pro-nociceptive des CIDN et l'activité anti-nociceptive endorphinique passant par la SGPA. Par exemple, chez un sujet faiblement suggestible, la voie opioïdérique serait peu activée. L'activité des CIDN serait alors dominante (réflexe RIII facilité) provoquant une "extraction" du message nociceptif. Cette activité pro-nociceptive se traduirait par une analgésie de somatotopie non congruente avec le territoire initial visé par les suggestions hypnotiques. Le degré d'analgésie du pied serait faible, l'analgésie de la main (ou d'un autre territoire distant du pied) serait plus importante.

Les travaux récents convergent donc vers une modulation au moins partielle des CIDN dans l'analgésie hypnotique. La modulation des CIDN semble facilitée chez les sujets hautement suggestibles. Les circonstances optimales d'activation des processus inhibiteurs restent encore à préciser.

## DEGRE D'ANTALGIE DIFFERENT SELON L'HYPNOSABILITE

Depuis 1969, plusieurs résultats d'études expérimentales convergent et mettent en évidence un degré d'antalgie supérieur chez les sujets hautement suggestibles lors de suggestions d'analgésie focalisée (Zachariae, 1998; Sandrini, 2000; De Pascalis, 2001, 2004; Benhaiem, 2001; Sharav, 2004). Les mécanismes qui sous-tendent ces différences restent obscurs. Quelques éléments de la littérature évoquent cependant un lien entre hypnosabilité et capacités d'attention focalisée.

### *Hypnosabilité et processus attentionnels*

Une théorie classique soutient que l'hypnose est caractérisée par une focalisation intense de l'attention et que les différences de suggestibilité sont liées aux aptitudes à engager et maintenir une telle concentration (Crawford, Brown & Moon, 1993). De récentes études à base de tests (Stroop, Tours de Hanoi, Wisconsin Card Sorting Test) et questionnaires soutiennent ce modèle neuropsychologique où les systèmes dopaminergiques joueraient un rôle important (Rubichi et al., 2005 ; Pesach Lichtenberg et al., 2004). Les lobes préfrontaux -siège des facultés d'attention sélective- semblent impliqués. L'IRM a notamment mis en évidence une taille plus grande de 31.8% ( $P < 0.003$ ) du rostrum (partie du corps calleux transférant les informations entre les cortex préfrontaux) chez les sujets hautement suggestibles comparativement aux sujets peu suggestibles (Horton, 2004).

### *Processus attentionnels et degré d'antalgie*

Des capacités attentionnelles différentes peuvent-elles expliquer la différence d'antalgie constatée entre HH et LH ? Cette plus grande aptitude à diriger et maintenir son attention inhiberait plus facilement la conscience perceptive des stimulus indésirables (Crawford & Gruzelier, 1992; Crawford, 1994; Horton & Crawford, 2004). Ainsi, le détournement de l'attention du canal somatosensoriel vers le canal auditif était supposé être un des mécanismes capital de l'analgésie induite par l'hypnose. Le report de l'attention des stimulations douloureuses vers les suggestions hypnotiques (agissant comme des distracteurs verbaux) modifierait les interactions entre les aires préfrontales et les structures thalamo-corticales véhiculant les informations nociceptives (Hilgard & Hilgard, 1983).

Afin de vérifier si l'analgésie hypnotique et l'attention diffuse (distraction) partagent les mêmes supports neurobiologiques, Friederich a comparé l'amplitude des potentiels évoqués laser chez 20 sujets hautement suggestibles dans 3 conditions : a) éveil ordinaire, b) suggestion d'analgésie sous hypnose et c) écoute attentive. L'auteur confirme une réduction de la perception des douleurs et de l'amplitude des potentiels tardifs dans la condition d'écoute attentive par rapport à la condition d'éveil ordinaire. Cependant, lors de l'analgésie hypnotique, alors que les intensités douloureuses rapportées étaient diminuées, l'amplitude des potentiels était plus grande (Fig.8). Ces résultats incitent à penser que l'analgésie produite par le détournement de l'attention et l'analgésie sous hypnose s'appuient sur des mécanismes cérébraux différents (Friederich, 2001). De fait, même si une flexibilité des capacités attentionnelles est requise pour la production d'une analgésie hypnotique, un degré moindre dans les capacités d'attention entre LH et HH ne paraît pas suffisant pour rendre compte de l'ensemble des résultats expérimentaux.

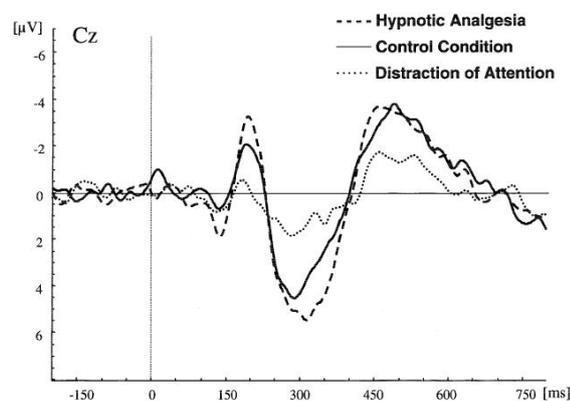


Fig.8. L'amplitude des potentiels évoqués laser tardifs (N200 & P320) est corrélée avec l'intensité des stimulations et l'intensité des douleurs rapportées. Les suggestions hypnotiques et la condition d'écoute attentive (distraction de l'attention) ont tous deux pour support une bande enregistrée. L'amplitude des potentiels évoqués est moindre dans la condition d'écoute attentive par rapport à la condition d'éveil ordinaire. L'analgésie hypnotique plus intense s'accompagne d'une amplitude plus grande des potentiels. Ces aspects laissent à penser que les mécanismes de l'analgésie hypnotique et de celle produite par le détournement de l'attention sont différents. Friederich, 2001.

Aussi, se pose la question de l'existence d'autres mécanismes neurobiologiques sous-tendant la différence de degré d'antalgie constatée entre LH et HH et des moyens de les mettre en évidence. Peut-on en l'état actuel de nos connaissances suspecter la voie opioïdérique descendante distinguée lors des études sur les mécanismes de l'analgésie placebo?

## LA VOIE OPIOÏDERGIQUE DANS L'ANALGESIE HYPNOTIQUE

Jusque récemment, la voie opioïdérique ne semblait pas être impliquée dans l'antalgie hypnotique. Plusieurs auteurs ont constaté l'absence de réversibilité de l'antalgie lors d'une injection de naloxone dans un protocole en double aveugle.

Hilgard a étudié les modifications des seuils de perceptions douloureuses après délivrance de naloxone chez trois sujets en hypnose et conclut que les opioïdes endogènes n'étaient pas activés lors d'une analgésie hypnotique (Goldstein & Hilgard, 1975). Spiegel est arrivé à la même conclusion dans un paradigme incluant six sujets pratiquant l'auto hypnose et souffrant de douleurs chroniques consécutives à une lésion nerveuse périphérique (Spiegel & Albert, 1983). Enfin, les variations d'intensités douloureuses ont été observées sous naloxone dans l'analgésie hypnotique et l'acupuncture chez huit sujets volontaires. Les auteurs ont conclu que l'hypnose était plus puissante que l'acupuncture mais sans médiation des endorphines (Moret et al., 1991). A l'opposé, une étude portant sur dix sujets HH a observé une réversibilité de l'analgésie hypnotique après injection de naloxone (Frid, 1979).

Cependant, à la lumière de résultats expérimentaux récents, il apparaît que les paradigmes précédemment décrits n'étaient pas exempt de biais méthodologiques. Par exemple, l'étude de Goldstein ne fait pas mention du type de suggestions hypnotiques données (relaxation généralisée ou antalgie localisée) et n'inclut que 3 sujets. Le paradigme de Spiegel est basé sur un modèle de douleur chronique et non de douleur aiguë (Spiegel D & Albert LH, 1983). Or, il est maintenant admis que les résultats obtenus dans un modèle de douleur chronique ne peuvent être facilement extrapolés lors de douleurs aiguës. Enfin, les scores d'hypnosabilité ne sont pas connus dans le paradigme comparant hypnose et acupuncture (Moret al, 1991).

### *Interprétations de la réversibilité de l'analgésie hypnotique après naloxone*

L'implication des opioïdes endogènes est appréciée par la réversibilité de l'antalgie lors d'une injection de naloxone en double aveugle. Cependant, cette réversibilité ne peut à elle seule conclure à la mise en jeu des voies descendantes fronto-spinales opioïdériques suspectées dans l'analgésie placebo. En effet, la suppression de l'antalgie sous naloxone peut aussi traduire la mise en jeu du réflexe nociceptif spinal RIII lors de fortes stimulations.

Ainsi, utilisant la naloxone, Danziger et Zachariae ont constaté une réversibilité de l'antalgie et de la modulation du RIII lors de suggestions localisées. Leurs conclusions ne vont pas vers une activation de la voie cortico-bulbaire mais plutôt vers une mise en jeu réflexe du RIII par les fortes stimulations nécessaires pour déclencher ce réflexe durant l'hypnose (Danziger et al., 1998 ; Zachariae et al., 1998).

Les caractéristiques somatotopiques de l'analgésie produite, additionnées de leur réversibilité sous naloxone peuvent orienter plus facilement vers la mise en jeu des CIDN (activité pro-nociceptive) ou la sollicitation des voies descendantes opioïdiques supraspinales (activité anti-nociceptive focalisée).

Ainsi, l'étude des seuils nociceptifs dans le territoire concerné par les suggestions hypnotiques et leurs comparaisons avec les modifications des perceptions douloureuses dans les territoires distants non concernés par les suggestions évoquerait une mise en jeu de systèmes opioïdiques à somatotopie précise similaire à ceux de l'effet placebo.

Il nous semble raisonnable, après discussion des éléments ci-dessus, de proposer de reconsidérer les liens entre systèmes opioïdiques et l'hypnose analgésique. Les conditions optimum pour déclencher ces systèmes restent à découvrir. Nous pensons que le haut degré de suggestibilité à l'hypnose n'est pas une condition suffisante pour induire une analgésie localisée. Les sujets hautement suggestibles peuvent en effet produire une antalgie significative avec un réflexe RIII inhibé ou facilité (Danziger et al., 1998 ; Zachariae et al., 1998).

Des facteurs cognitifs dont la nature reste à préciser faciliteraient le déclenchement d'une antalgie localisée chez les sujets HH. Ces signaux cognitifs sont vraisemblablement modulés par le type et la qualité des suggestions verbales proposées.

## INFLUENCE DES SUGGESTIONS VERBALES DANS LE DEGRE D'ANTALGIE

Il semble exister un lien entre le type, la force de l'antalgie hypnotique et la nature des suggestions verbales données. D'une part, il semble qu'une induction hypnotique sans suggestion spécifique d'analgésie ne produise pas d'antalgie (Knox et al., 1974; Spanos, Radtke-Bodorik et al., 1979) et d'autre part, que les dimensions affectives ou sensori-discriminatives de la douleur peuvent être modulées par des suggestions orientées spécifiquement vers l'une ou l'autre de ces deux dimensions (Rainville et al., 1999). L'impact des suggestions d'analgésie localisée (gant protecteur par exemple) est évoquée depuis plusieurs années (Danziger et al., 1998) notamment chez les sujets suggestibles.

### *Impact différent selon le score d'hypnosabilité*

L'impact des suggestions est différent selon le degré d'hypnosabilité : chez les sujets hautement suggestibles, les suggestions verbales d'analgésie localisée sont les plus puissantes (De Pascalis et al., 1999). Les seuils de détection de la douleur sont sensiblement plus élevés chez les sujets suggestibles lors de suggestions d'analgésie focalisée tandis que la relaxation généralisée affecte peu ces seuils (Danziger et al., 1998).

Ces résultats sont en accord avec l'étude récente de Sharav, lequel compare les effets des suggestions d'analgésie localisée et de la relaxation généralisée. Il ressort de ce travail que les suggestions de relaxation produisent une réduction de perception douloureuse quelque soit le score de suggestibilité. L'antalgie est cependant plus forte lors des suggestions explicites focalisées sur la zone douloureuse chez les hautement suggestibles (Sharav Y et al, 2004).

Il semble à contrario que des suggestions d'analgésie localisée perturbent le degré ou la durée de l'antalgie initialement produite après relaxation chez les sujets peu suggestibles. La difficulté à produire une antalgie localisée chez ces derniers pourrait en effet influencer négativement leur degré de relaxation, dissociation (Benhaiem et al., 2001).

### *Impact antalgique potentiel des suggestions motrices*

L'IRM fonctionnelle a permis de préciser les aires corticales activées lors d'une stimulation nociceptive (Thalamus, SI, SII, Insula, CCA). Cette activation peut s'étendre aux noyaux sous corticaux, cervelet et aires prémotrices à l'état vigile (Derbyshire, 1997 ; Hsieh JC et al., 1996; Casey KL et al., 1994) mais aussi lors du processus hypnotique (Faymonville et al., 2003). L'augmentation d'activité observée dans les noyaux gris centraux, le cervelet et l'aire prémotrice pourrait refléter la réponse motrice préparatoire (mouvement de retrait, riposte motrice ou inhibition du mouvement) aux stimulus nociceptifs.

En effet, la douleur mobilise l'organisme pour produire une action de fuite ou de combat («fight or flight»). La production d'une antalgie localisée brève et puissante de type endorphinique peut permettre une fuite salutaire ou un geste de sauvegarde en dépit d'un membre fracturé. De fait, nous postulons qu'une composante motrice plus ou moins consciente (inhibition du mouvement ou préparation d'une riposte motrice) peut constituer un des facteurs cognitifs déclencheurs d'une antalgie endorphinique.

La représentation corticale dépend de la densité neuronale d'origine et non de la surface cutanée corporelle en rapport (Fig.9). On peut supposer qu'une même proportion se retrouve dans l'organisation somatotopique de la SGPA (Soper & Melzack, 1982). Dès lors une planification motrice pourrait activer les systèmes inhibiteurs de la SGPA pour permettre un geste salvateur.



Fig.9. Homonculus illustrant l'importante représentation corticale de la main.

Aussi, nous postulons que des suggestions de mouvements en rapport avec les stimulus provoqués permettraient d'induire une composante pré-motrice (et son activation corticale parallèle) facilitant (théoriquement) l'activation des voies descendantes inhibitrices opioïdiques. En effet, la perspective d'un soulagement supérieur et/ou d'un dommage corporel moindre grâce à l'exécution d'une réponse motrice (retrait antalgique ou riposte malgré la douleur) pourrait selon toute vraisemblance être associée à une motivation forte et une sollicitation accrue des voies descendantes.

Il est à ce propos intéressant de noter que, lors des stimulations corticales rolandiques à visée antalgique dans les douleurs de type thalamique, on observe nettement, à l'arrêt de la stimulation, une réponse durable du gyrus cingulaire et des régions péri-aqueduales du tronc cérébral (García-Larrea L et al, 1999). Ces constatations suggèrent que l'effet antalgique de la stimulation du cortex pré-moteur ne passe pas uniquement par le faisceau pyramidal mais sollicite des systèmes inhibiteurs descendants dont la SGPA. Des connexions neuronales pourraient exister entre le cortex prémoteur (de taille 6 fois plus importante que l'aire motrice chez l'homme) et la SGPA.

Afin d'apprécier à nouveau la participation des voies opioïdiques dans l'analgésie hypnotique, nous proposons, dans le paradigme expérimental qui suit, d'ajouter aux suggestions d'analgésie localisée des suggestions motrices, adaptées au contexte nociceptif, de même topographie et ayant pour perspective un soulagement supérieur. Un tiers du cortex moteur est dédié à la main chez l'homme. Notre choix se portera donc sur des suggestions d'analgésies localisées à la main (gant protecteur) associées à des suggestions de mobilisation des doigts (par exemple, ouverture d'un robinet d'eau froide refroidissant davantage le gant protecteur).

## **PARADIGME EXPERIMENTAL N°1**

## PARADIGME EXPERIMENTAL N°1

### OBJECTIFS :

1/ apprécier la somatotopie de l'antalgie produite lors de suggestions d'analgésies localisées chez les sujets hautement suggestibles.

2/ apprécier la participation des opioïdes endogènes par la réversibilité de l'antalgie lors de l'injection naloxone.

### MATERIELS ET METHODES

#### *Sélection des sujets*

Vingt volontaires sains ne prenant aucune médication depuis au moins un mois et n'ayant pas participé à une précédente expérience d'hypnose sont sélectionnés parmi des candidats tous droitiers et hautement suggestibles (score >7 version A et C de l'échelle d'hypnosabilité de Stanford). Après évaluation du degré de suggestibilité, les sujets sont informés de leur aptitude à participer à l'expérience mais ne sont pas informés de leur degré de suggestibilité afin de ne pas biaiser les attentes de soulagement sous hypnose. Ils sont ensuite répartis de manière aléatoire en deux groupes homogènes. Un groupe recevra la naloxone l'autre du sérum physiologique en double insu. Les sujets sont informés qu'il peuvent recevoir de la naloxone ou du sérum physiologique selon leur répartition dans les groupes. Ils acceptent cependant le fait de ne connaître la nature et le moment exact de l'injection qu'à la fin de l'expérimentation (cf. plus loin).

#### *Mesure des seuils nociceptifs*

Des stimulations thermiques (plus naturelles) sont préférées aux stimulations électriques. Les stimulations sont produites à l'aide d'une thermode à effet pelletier sur la peau (25 x 50 mm). Les mesures s'effectuent dans une pièce calme à une température fixée de 22°C Les seuils de sensation de froid, de chaleur et de douleur sont mesurés selon la méthode des limites déjà décrite par Fruhstorfer en 1976. La température de base du stimulus est de 31,5°C et le niveau de changement de 1°C par seconde. Un stimulus plus chaud ou plus froid est appliqué et pour chaque stimulus, le sujet doit presser un bouton qui renverse la stimulation thermique dès qu'il ressent une sensation de chaleur ou de froid puis quand la stimulation devient douloureuse. Un intervalle de 6 secondes est observé entre les stimulus. Cet intervalle est de 15-20 secondes quand on teste la perception du stimulus douloureux.

Une mesure des seuils thermiques de détection de la chaleur (W), du froid (C) et de la douleur (H) est effectuée à l'état basal d'après la moyenne de trois mesures successives sur la main droite et le pied gauche. Ces mesures servent de valeur de référence.

#### PROCEDURE EXPERIMENTALE

Le présent paradigme est une adaptation de celui utilisé par Benhaiem (Benhaiem, 2001) additionné de l'usage de la naloxone, de la manipulation des attentes de soulagement et de suggestions motrices ajoutées aux suggestions d'analgésie (Fig.10). Le sujet est confortablement installé sur un relax. Une voie veineuse périphérique avec un garde veine est posé sur le bras gauche. La perfusion est posée de telle sorte qu'une injection cachée de naloxone ou sérum physiologique soit possible (Benedetti). Un temps est donné aux sujets pour qu'ils se familiarisent avec l'appareil de détection réduisant ainsi autant que possible l'anxiété liée à toute nouvelle situation expérimentale. Une thermode est fixée sur l'éminence thénar de la main droite et le dos du pied gauche.

Après induction hypnotique et une phase de relaxation généralisée de 5 minutes, des suggestions d'analgésie localisée standardisées (énoncé d'un texte écrit) sont dirigées vers la main droite. Aucune suggestion n'est dirigée vers le pied. Les suggestions d'analgésie localisée doublées de suggestions motrices sont répétées pendant la mesure des seuils (Fig.11). La main droite est préférée chez les sujets tous droitiers pour faciliter l'activation de programmes moteurs.

A l'issue du protocole expérimental, les impressions des sujets sont rassemblées s'agissant notamment de l'intensité des visualisations motrices induites par les suggestions motrices et de l'anxiété perçue (échelle numérique de 0 à 10) durant le protocole.

#### *Contexte et besoin d'antalgie*

Le fait de participer à un protocole de recherche peut modifier les comportements et les stratégies d'adaptation à la douleur. Les besoins implicites en antalgie peuvent paraître moindre aux sujets dans le cadre d'une expérimentation où le risque vital implicitement perçu est faible et la présence des opérateurs rassurante. Or, la combinaison des attentes et des besoins d'antalgies font varier jusque 77% les intensités douloureuses (Vase et al., 2003). Il est admis que ces attentes et surtout les besoins d'antalgies sont des facteurs importants dans la sollicitation des opioïdes endogènes. Nous proposons alors de manipuler les besoins d'antalgies perçus par les sujets lors de la présentation des buts de l'étude et ce afin d'optimiser la sollicitation des opioïdes endogènes.

Ainsi, lors de l'explication aux sujets des buts de l'étude nous proposons de mettre l'accent sur les besoins des expérimentateurs de provoquer des stimulations fortes afin d'augmenter au maximum les chances de comprendre les mécanismes sollicités. Il est alors demandé aux sujets s'ils acceptent de se voir appliquer la stimulation maximale avant brûlure cutanée (comparable à un léger "coup de soleil") et si cette stimulation maximale peut être appliquée, sans avertissement préalable, pendant quelques secondes dès qu'ils considèrent que l'analgésie de leur main est effective. Même s'il est évident, pour des raisons éthiques, qu'une telle manipulation des stimulus ne sera pas pratiquée, nous espérons que cet effet d'annonce augmentera les besoins en antalgie pressentis par les candidats. Cette manipulation des attentes sera cependant dévoilée aux sujets à la fin de l'expérimentation.

Les sujets sont informés des buts de l'étude et du fait qu'ils pourront recevoir à un moment donné de l'expérience une injection cachée de sérum physiologique ou de naloxone afin d'apprécier la participation des endorphines dans l'antalgie produite. Leur consentement est recueilli par écrit.

#### *Utilisation de la naloxone*

La dose choisie de naloxone est identique à celle de précédentes études ayant montré une réversibilité complète de l'analgésie placebo (Amanzio et al 2001, Benedetti et al., 1999). Une dose de 0.8 mg de naloxone a montré une suppression complète de l'antalgie produite par acupuncture et morphine (Price et Mayer, 1995). La demi-vie de la naloxone est de 45 à 90 minutes et sa durée d'action de 20 à 30 minutes en intra-veineux. L'action du produit est retardée de 3 minutes par rapport au moment de l'injection. L'injection est cachée du sujet pour qu'elle n'induisse pas par elle-même un effet placebo. On propose une infusion de 0,14 mg/kg sur 2 minutes immédiatement avant le début de l'induction hypnotique.

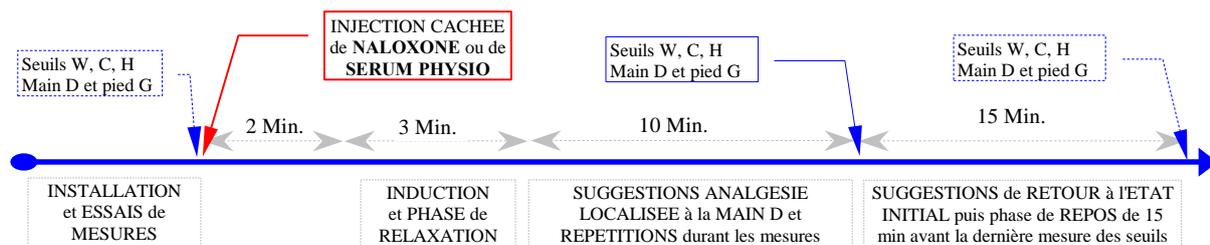


Fig. 10. Schéma général du paradigme expérimental 1 : Organisation des suggestions par rapport à l'injection de naloxone. L'injection cachée est proposée pour éviter que cette injection ne produise elle-même un effet placebo. Pour des raisons éthiques, les sujets sont cependant informés, lors du recueil écrit de leur consentement, qu'ils sont susceptibles de recevoir de manière aléatoire (et à un moment de l'expérience qui leur sera dévoilé plus tard) de la naloxone.

"Et cela n'est pas inintéressant de noter, je suis sûr que vous l'avez déjà fait, que comme vous m'entendez maintenant, vous ressentez déjà peut-être une curieuse *sensation d'engourdissement, de picotements confortables* dans votre main droite...similaire peut-être à une précédente expérience *d'anesthésie locale*.... Vous pouvez peut-être vous réjouir de laisser votre main *s'engourdir* de plus en plus....Un doigt.... puis l'autre... puis votre main toute entière....vous pouvez la *sentir de moins en moins*, de moins en moins... *perdre toute sensibilité*, toutes sensations désagréables. ....Pendant que je vous parle votre main droite *s'endort de plus en plus, insensible*. Comme protégée par un *gant protecteur*...confortable... à la fois épais et doux comme le coton. Et maintenant... avec amusement vous avez peut-être déjà observé que votre main **est comme guidée à trouver l'objet** qui convient bien pour *l'endormir* davantage, *l'insensibiliser* encore un peu plus. Etonnement, votre main droite est maintenant comme **guidée en direction** d'un robinet d'eau fraîche....Et déjà vous pouvez vous rappeler que votre main droite **tourne lentement** le robinet d'eau froide....Nul besoin que la paume de votre main **bouge**....L'eau fraîche peut couler déjà peut-être par dessus votre main.... et faire disparaître les stimulations. Vous êtes amusé de voir la facilité avec laquelle le débit de l'eau **peut se régler** à votre convenance. Vous aimez peut être ressentir les **petites contractions musculaires** presque imperceptibles de l'extrémités de vos doigts car le **mouvement de l'extrémité des doigts** seuls suffit à prolonger la fraîcheur... *l'engourdissement... l'insensibilité* propice à la qualité de l'expérience. Etonnamment votre expérience est plus plaisante et sereine au fur et à mesure que votre main **prolonge son action comme avec une vis sans fin** amenant l'eau fraîche qui *engourdit* plus encore. Et cela n'est pas intéressant de noter que comme je vous parle maintenant que vous avez oublié de ressentir votre main droite qui **tourne** d'elle même ce robinet d'eau froide. Votre main se rappellera indéfiniment *l'engourdissement et la perte de sensibilité*. Il n'est pas nécessaire que vous vous demandiez de faire que la main doit se rappeler indéfiniment de **mobiliser lentement** la vis sans fin du robinet. Nous avons tous une importante expérience de *l'analgesie* d'une partie du corps lors d'un **geste** que l'on sait bénéfique et profitable à la poursuite de notre objectif. Vous savez déjà peut-être que le **geste précis, lent ou tranquille** de votre main prolonge le bien-être et *l'insensibilité* pendant votre expérience. Vous savez que tant que votre main **tournera la vis sans fin** est sera *insensible* aux stimulations de l'appareil. Vous savez que **cette action amène** le soulagement et le confort.

Et maintenant je peux vous proposer de mesurer avec l'appareil la sensation de froid et la sensation de chaud dans les différentes parties du corps. Au fur et à mesure que....vous pouvez être attentif à l'intensité, la qualité des stimulations... Votre expérience se poursuit. Etonnamment plus plaisante et profonde que vous l'attendiez. Et il est intéressant de noter pendant que vous écoutez ma voix et faites les mesures que votre main poursuit encore un peu plus son geste pour vous faire découvrir le confort d'une insensibilité encore plus grande pendant les stimulations."

Fig. 11 Exemples de suggestions hypnotiques d'analgesie localisée après induction et phase de relaxation. Les suggestions d'analgesie sont mise en évidence en italique dans le texte. Les suggestions motrices sont en gras. Il est suggéré au sujet de ne bouger que l'extrémité des doigts sans bouger la paume pour ne pas déplacer la thermode pendant le recueil des seuils nociceptifs.

## **IMPLICATIONS THEORIQUES**

## IMPLICATIONS THEORIQUES

Ce curieux phénomène reproductible qu'est l'hypnose a été interprété de différentes manières. Les théories concernant les mécanismes de l'hypnose analgésie restent encore de nos jours sujettes à controverses et ne permettent pas, individuellement, d'expliquer l'ensemble des phénomènes observés. Il n'est pas dans notre intention de décrire ici en détail les théories existantes. Après un bref rappel de deux théories importantes dans la recherche des mécanismes de l'hypnose analgésie, nous discuterons des implications théoriques d'une éventuelle convergence de substrats neurobiologiques entre analgésie placebo et analgésie hypnotique.

### PRINCIPALES THEORIES DE L'ANALGESIE HYPNOTIQUE :

L'approche psychosociale des mécanismes de l'hypnose se réfère à l'idée que les comportements du sujet en situation hypnotique sont influencés par le contexte dans lequel le sujet joue un rôle social (Sarbin et Coe, 1972) modulé par ses propres attentes, croyances et motivations (Barber, 1969). Les phénomènes hypnotiques seraient alors similaires aux autres formes de comportements sociaux sans nécessité d'un fonctionnement psychique spécial et donc d'une induction. Les sujets motivés à se présenter aux yeux du thérapeute comme de bons candidats à l'hypnose utiliseraient des stratégies cognitives plus ou moins conscientes telle que l'attention diffuse (distraction). Ainsi, des stratégies de diversion de l'attention par des distracteurs externes (suggestions verbales du thérapeute) et/ou internes (remémoration d'un souvenir agréable) produiraient l'analgésie. Cette analgésie serait d'autant plus profonde que les sujets sont suggestibles et aptes à détourner leur attention des stimulations douloureuses.

L'approche plus étatiste d'autres auteurs (Hilgard, Orne, Shor) postule un état modifié de conscience, un fonctionnement cérébral particulier. Hilgard décompose par exemple le fonctionnement du psychisme humain en un ensemble de structures cognitives spécialisées semi-indépendantes qui opèrent sous l'influence d'un système de régulation central perceptif et exécutif (conscience perceptive et conscience exécutive). Dans cette vision, l'analgésie hypnotique serait la conséquence d'une dissociation entre les systèmes de perceptions de la douleur et le système de régulation/perception central (théorie de la dissociation).

L'analgésie hypnotique est-elle alors le fruit d'un processus cognitif (ré-interprétation des perceptions sensorielles) ou la conséquence d'une activation neuronale spécifique (activation de voies opioïdes descendantes) ?

### ILLUSION PERCEPTIVE ET NEUROPLASTICITE CORTICALE

De nombreux travaux scientifiques démontrent qu'une illusion perceptive éminemment subjective comme celle d'un membre fantôme après amputation est associée à un remodelage morphologique et fonctionnel de circuits neuronaux du cortex somesthésique (Xerri, 2003). Le membre fantôme subit fréquemment des transformations comme si la main se rapprochait progressivement de l'épaule. Cette réorganisation de la cartographie du cortex somesthésique ou plasticité corticale peut apparaître rapidement de l'ordre de quelques minutes après lésion nerveuse périphérique (Merzenich, 1983).

Ces constats démontrent clairement qu'il convient d'abandonner une distinction trop simpliste somatique/psychologique. On chercherait donc ici en vain à réduire l'analgésie hypnotique à un modèle neurobiologique, à l'activation d'une providentielle aire corticale spécifique sous IRM fonctionnelle ou à une stratégie cognitive spécifique.

Bien que les mécanismes d'action des effets des suggestions hypnotiques ne soient pas encore élucidés, il est admis que l'analgésie hypnotique est de nature plurifactorielle. A la lumière des travaux récents, des points de convergences se dessinent peu à peu entre les différentes théories.

### APPROCHE MULTI-NIVEAUX DES MECANISMES DE L'ANALGESIE HYPNOTIQUE.

Les controverses à propos des mécanismes supposés de l'hypnose analgésie de même que le débat étatiste/non-étatiste peuvent s'analyser plus facilement lorsqu'ils sont placés dans un schéma explicatif multi-niveaux (Kallio & Revosno, 2003). Le schéma explicatif multi-niveaux s'est révélé être une stratégie très utile pour découvrir et expliquer la complexité des phénomènes biologiques (Bechtel et Richardson, 1992). En effet, pour appréhender plus facilement le fonctionnement de systèmes complexes, il est possible de construire des «hiérarchies de décomposition» comprenant deux phases : une phase de décomposition fonctionnelle de la propriété à expliquer (en propriétés de niveau inférieur) et la localisation des propriétés ainsi posées. Lorsque la capacité d'un système a été décomposée en un ensemble de capacités de sous-systèmes (niveaux), celle-ci paraît naître nécessairement de l'interaction des sous-systèmes. Par exemple, de la capacité à maintenir une température constante dans un espace clos émerge des capacités de mesurer la température de l'espace et d'ouvrir ou fermer l'interrupteur d'un élément chauffant selon la température mesurée.

Le cerveau est un système "complexe" composé d'un grand nombre de constituants en interaction (neurones, réseaux de neurones, lobes cérébraux). Certaines propriétés globales qui résultent de l'interaction de ces constituants semblent impossibles à prédire à partir des propriétés des constituants. Ces propriétés globales inattendues sont dites "émergentes". Ainsi, les propriétés macroscopiques d'un système diffèrent de celles de ses constituants dont pourtant elles découlent. C'est le passage d'un niveau à l'autre qui donne naissance à des comportements nouveaux. Dans cette approche émergentiste, un comportement complexe peut résulter de l'application de règles simples.

La décomposition des mécanismes de l'analgésie hypnotique en plusieurs sous-systèmes (un peu comme on décomposerait la matière en particules élémentaires) peut paraître réductrice et artificielle. L'échelle de décomposition (nombre de niveaux) et les critères qui vont jouer dans la hiérarchisation des niveaux évolueront en effet parallèlement à la précision des mesures et connaissances modifiant ainsi les schémas initiaux. Dans une analyse multi-niveaux (Fig.12), les théories actuellement débattues font référence chacune à un niveau différent dans la hiérarchie/séquence des phénomènes biologiques et apportent alors des éléments supplémentaires de compréhension du phénomène.

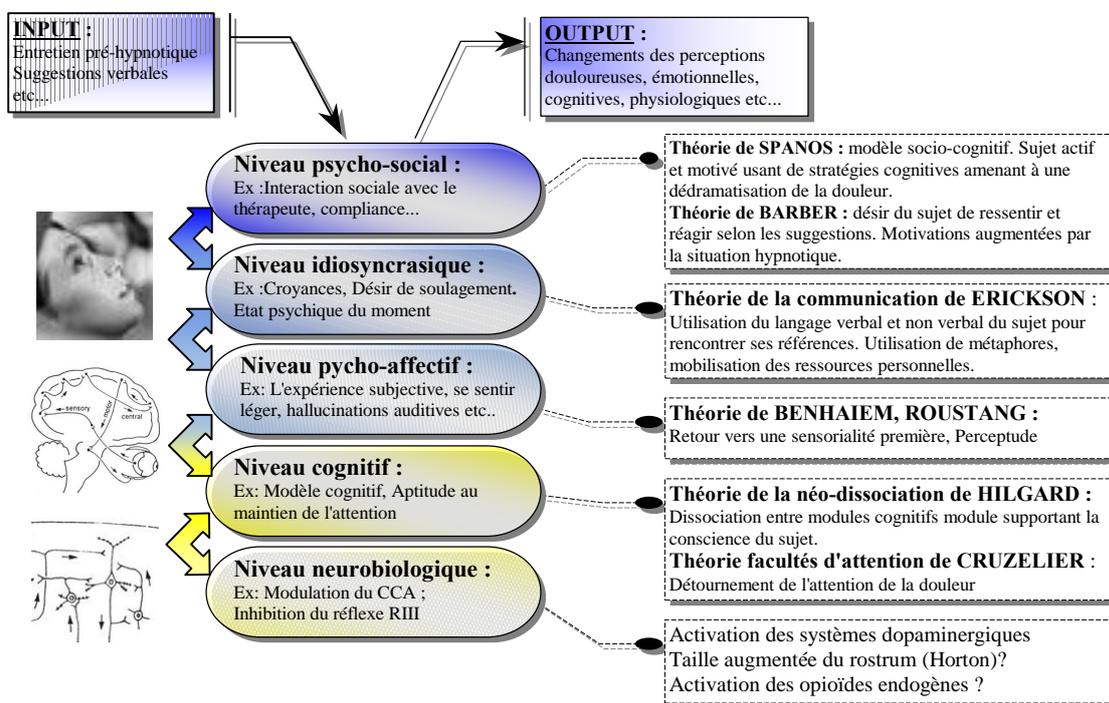


Fig.12. Schéma descriptif multiniveaux des théories de l'hypnose analgésique. Les flèches bidirectionnelles identifient les interactions entre chaque niveau de décomposition. Le passage d'un niveau s'accompagne de propriétés nouvelles dites "émergentes" difficiles à prédire à partir des propriétés des niveaux inférieurs. Dans cette approche émergentiste de la complexité, chaque théorie de l'hypnose-analgésie actuellement débattue apporte des éléments de compréhension du phénomène hypnotique.

## UN CONTINUUM DANS LA SUGGESTIBILITE ?

La perspective d'un partage de substrats neurologiques entre analgésie placebo et hypnotique nous amène à discuter une continuité dans la suggestion en veille et en hypnose.

### *La notion de continuum en psychiatrie*

La notion de continuum en médecine s'est développée devant la difficulté d'établir des normes et donc de faire une distinction entre le normal et le pathologique. C'est dans le domaine de la psychiatrie que cette notion fait le plus l'unanimité. De nombreux symptômes psychiatriques ne sont que l'amplification de processus psychologiques, de pensées, d'affects ou de comportements normaux et se situent dans un continuum par rapport à eux. Certains signes qui caractérisent la maladie mentale peuvent être retrouvés à fréquence et intensité moindre chez des sujets normaux. De l'inquiétude à l'anxiété, de la morosité à la dépression, de la timidité à l'inhibition, il est des différences de degré. Ainsi, une anxiété modérée participe au dépassement de soi et à l'adaptation au milieu mais peut devenir par graduation progressive anxiété pathologique et alors engendrer par sa plus grande intensité et chronicité des troubles de l'adaptation.

### *Un continuum dans la suggestibilité*

Cette difficulté à définir des limites se retrouve aussi dans l'hypnose. Où commence la transe? Qu'est ce qu'une transe moyenne ou profonde? Les recherches se poursuivent pour mieux caractériser ce curieux phénomène. Nous invoquons des états modifiés, spéciaux ou altérés de la conscience, sans trop savoir comment différencier un état d'un autre, ni pouvoir encore répertorier le spectre des états possibles. Le manque de repères objectivables pousse certains auteurs à décrire l'hypnose comme un processus plutôt qu'un état défini dans le temps. Ce processus suivrait différentes étapes temporaires avec une quantité d'états intermédiaires d'une grande subtilité de la transe légère à la transe profonde sans délimitation franche de limites.

L'absence de limite se discute également concernant la suggestibilité. Peut-on alors envisager un continuum de la suggestibilité à l'état de veille ordinaire à la suggestibilité dans l'hypnose? L'idée n'est pas nouvelle et se retrouve dans les réflexions des premiers expérimentateurs de l'hypnose. Ainsi, le Pr Bernheim (qui donna naissance au terme "Psychothérapie" en 1891) disait déjà : "J'ai constaté que chez les individus suggestibles, on obtient, par suggestion verbale à l'état de veille, les mêmes manifestations, anesthésie, hallucinations, actes commandés, etc. qu'on détermine chez eux à l'état de sommeil provoqué. Ce n'est donc pas ce sommeil qui crée la suggestibilité. Etat de sommeil et état hypnotique ou de suggestibilité ne sont donc pas deux états connexes (...) Il n'y a pas d'hypnotisme, il n'y a que de la suggestibilité." Des travaux expérimentaux récents alimentent cette thèse. Il est admis maintenant que la qualité des suggestions verbales intervient dans le degré d'antalgie produite lors du processus hypnotique. L'impact des suggestions verbales vient d'être identifié dans l'analgésie placebo en veille ordinaire. Les résultats de l'étude de Vase suggèrent en effet qu'une suggestion verbale adéquate de soulagement peut augmenter l'amplitude d'un antalgique placebo jusqu'à atteindre approximativement le degré d'antalgie de la lidocaine. En outre, une diminution des intensités douloureuses et du caractère désagréable de la douleur a été relevée (Vase et al., 2003).

Comparativement à l'hypnose ancienne qui utilisait beaucoup les techniques d'induction avec fixation, l'hypnose moderne apparaît depuis Milton Erickson comme un phénomène banal presque quotidien pouvant se dispenser d'une induction définie dans le temps. Ainsi, l'hypnose peut être conversationnelle avec une induction qui s'installe progressivement durant l'entretien. Il est alors difficile de savoir où commence l'hypnose et où s'arrête la veille. Dans ce contexte, où s'arrête alors l'analgésie placebo et où commence l'analgésie hypnotique? Si l'hypnose est banale, quotidienne, fugace on ne peut donc exclure que l'analgésie placebo lors d'une suggestion verbale ne soit pas différente de l'analgésie hypnotique?

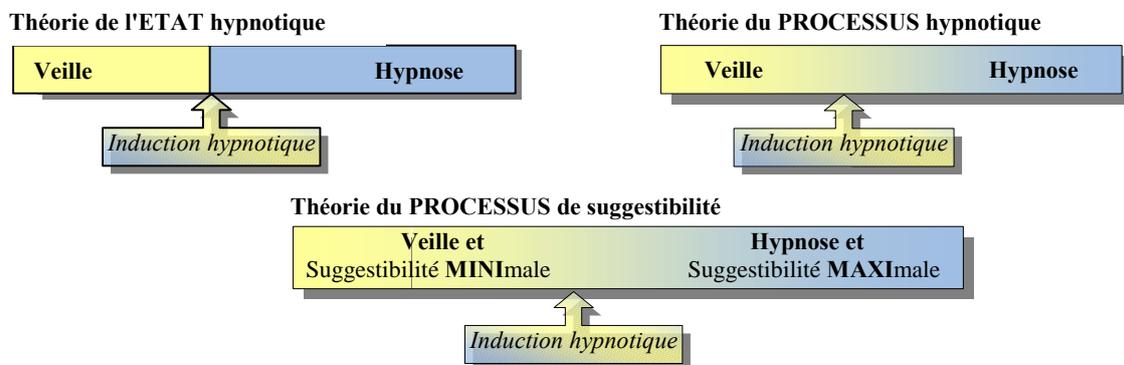


Fig.13. Schémas représentant les différentes théories de l'hypnose (état ou processus) et une extrapolation possible à la suggestibilité propre à chaque individu avant et après induction.

Cependant, malgré les nombreux rapprochements entre analgésie placebo et analgésie hypnotique, les échelles sensées mesurer la suggestibilité comme l'échelle de Stanford (Weitzenhoffer et Hilgard) ou de Harvard (Shor et Orne) ne semblent pas s'appliquer à la suggestion en veille (effet placebo). Cette incongruence vient probablement du fait que l'échelle de Stanford et de Harvard mesurent l'hypnosabilité d'un sujet plus que la réponse aux suggestions qui représente l'acceptation consciente d'une idée proposée. Le terme d'échelle d'hypnosabilité conviendrait peut-être mieux que celui d'échelle de suggestibilité entretenant une certaine confusion.

En dépit du profond hiatus qui sépare ces deux concepts, se pose ici la question de l'intérêt d'une transe si, lors d'études ultérieures, les substrats neurobiologiques s'avèrent se rapprocher voir se confondre.

#### QUID DE L'HYPNOSE S'IL EXISTE UN CONTINNUM DANS LA SUGGESTIBILITE ?

L'hypothèse du partage d'un même substrat neural entre l'analgésie placebo et l'analgésie hypnotique remet-elle en cause l'intérêt d'une transe ou induction hypnotique ? En effet, une communauté de circuit neurobiologique entre ces deux types d'analgésies pourrait servir l'argumentaire de certains pour qui, les phénomènes observables en état d'hypnose peuvent s'expliquer dans leur totalité par le biais de la suggestibilité sans avoir à invoquer la notion de transe ou d'induction. Nous pensons comme nous le verrons plus loin que le partage d'un même substrat neurobiologique entre analgésie placebo et analgésie hypnotique n'exclut en rien l'intérêt de la transe dans la recherche d'une antalgie.

#### *Une dynamisation corticale par l'hypnose ?*

Plusieurs travaux IRMf contribuent à accréditer la thèse d'un fonctionnement cérébral particulier induit par la technique hypnotique. Une dynamisation des aires du cortex cérébral est observée (Faymonville, 2003). Les réponses corticales semblent plus intenses durant le processus hypnotique que pendant la veille ordinaire. Par exemple, pendant l'observation d'un dessin noir et blanc, des suggestions verbales de vision colorée en veille et après induction hypnotique entraînent une activation des zones corticales impliquées dans la vision des couleurs. Les suggestions verbales sous hypnose produisent une activation corticale bilatérale plus intense (Kosslyn, 2000).

Plus récemment, Derbyshire a comparé chez huit volontaires hautement suggestibles les aspects IRMf dans des conditions de douleurs provoquées, douleurs induites sous hypnose et douleurs imaginées en veille ordinaire (Fig.14). La douleur en condition réelle d'application et la douleur perçue lors de suggestions hypnotiques partagent le même schéma d'activation corticale admis à ce jour comme faisant partie du circuit neuronal impliqué dans la douleur. L'activité corticale est cependant moins importante dans les conditions de douleur induite sous hypnose. A l'état de veille, la douleur imaginée n'entraîne qu'une activation minimale du même réseau neural. Ces résultats illustrent la plus grande efficacité des suggestions après induction hypnotique chez les sujets hautement suggestibles à l'hypnose (Derbyshire, 2004).

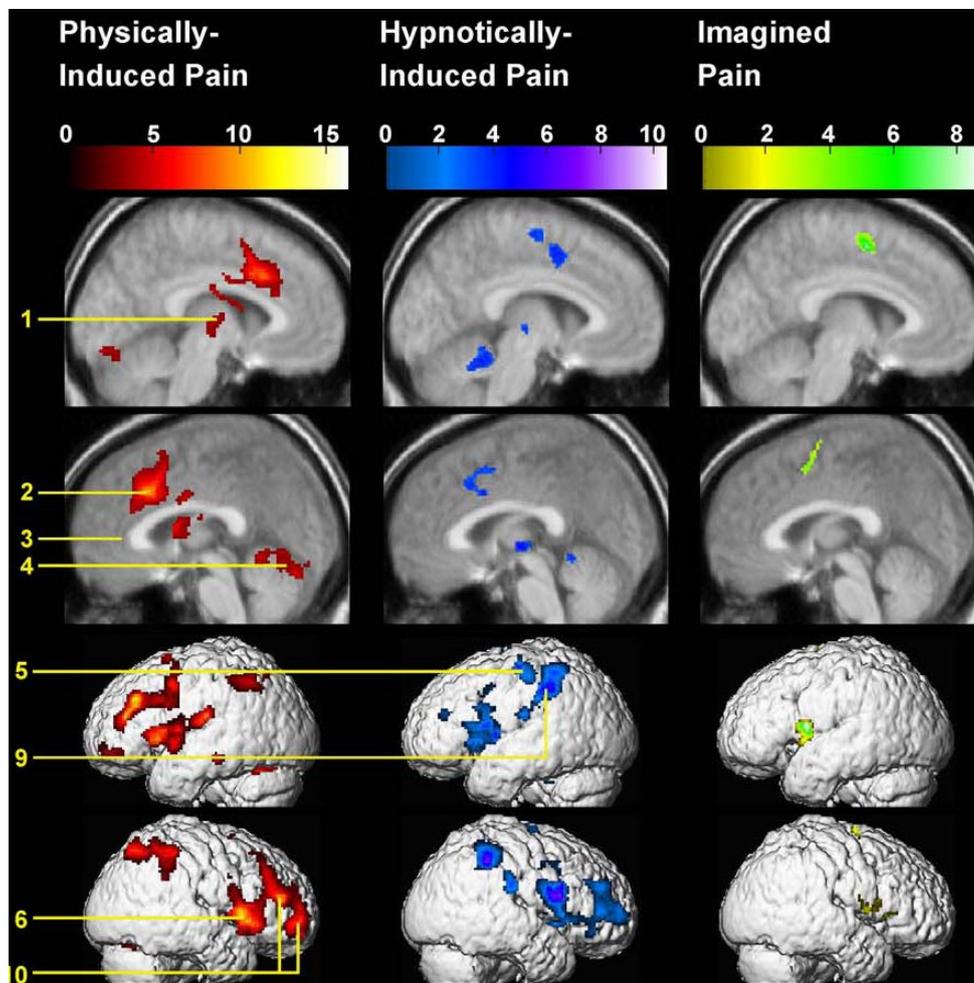


Fig.14. Illustre l'importante similarité d'activation corticale dans les conditions de douleur physiquement appliquée et induite par suggestion hypnotique. La condition de douleur imaginée en veille ordinaire montre par contre une faible activité corticale. Le processus hypnotique semble amplifier les réponses neurales. Derbyshire, 2004

*Une hypoactivation des lobes préfrontaux ?*

Il a été précédemment décrit une corrélation positive entre les capacités d'attention et l'hypnosabilité. Le rôle des lobes préfrontaux se révèle peu à peu au moins dans l'initiation du processus hypnotique. Néanmoins, il est troublant de constater que les capacités d'attention sont largement compromises après induction hypnotique chez les sujets hautement suggestibles (HH) alors que ces dernières sont conservées sous hypnose chez les sujets à faible score d'hypnosabilité (Egner, 2005). La chute des capacités attentionnelles observée après induction chez les sujets HH évoque une baisse de l'activité fonctionnelle des lobes préfrontaux durant l'hypnose (Cruzelier, 2000).

Il est admis que les structures frontales ont plutôt un rôle inhibiteur sur les zones corticales perceptives plus postérieures et les structures sous jacentes (moelle épinière, régions d'intégration sensorielle). Ainsi, un effondrement de l'activité des lobes préfrontaux après induction hypnotique se traduirait par une levée des processus inhibiteurs libérant les activités corticales spontanées et les réponses réflexes sous corticales. Plutôt qu'un effet amplificateur du processus hypnotique, on assisterait alors ici à des périodes d'hypoactivations multiples, brèves et instables (quelques secondes) des lobes préfrontaux.

Le cortex préfrontal représente 29% de la surface corticale chez l'homme. Il constituerait une sorte d'espace tampon donnant un degré de liberté entre les sollicitations de l'environnement et le choix des comportements. La théorie du filtre perceptif et cognitif propre à chaque individu est maintenant abandonnée au profit de la théorie d'une activation/inhibition de réponses issues d'un répertoire propre à chacun (idiosyncrasie). L'organisation modulaire du cerveau permet en effet d'intégrer toute une gamme de réactions des plus élémentaires (réflexe spinal) aux plus élaborées (réflexe conditionné) et planifiées (faisant intervenir la mémoire, les savoirs, l'affect du moment). Ce répertoire des réponses possibles peut s'inscrire sur une gamme hypothétique de complexité croissante fonction du mode de traitement cognitif utilisé pour définir la réponse : du mode réactif (réponse réflexe simple) au mode de traitement projectif (plus complexe et idiosyncrasique) en passant par un traitement purement perceptif des stimulus extérieurs.

Dans cette conception, le processus hypnotique pourrait influencer le mode de traitement des informations en réduisant - parallèlement à la profondeur de la transe - la part des traitements informationnels projectifs au profit de traitements plus perceptifs voire réactifs des stimulus environnementaux. Ainsi, plus la profondeur et surtout l'étendue de l'hypoactivité des lobes préfrontaux seraient grandes, plus le traitement informationnel et les réponses apparentes du sujet s'inscriraient sur un mode réactif. Ce passage temporaire d'un mode de traitement projectif (contemporain de la veille ordinaire) au mode réactif (contemporain de la transe) serait plus intense et rapidement obtenu chez les sujets à haut score d'hypnosabilité. L'étendue et l'importance de la baisse d'activité fonctionnelle seraient différentes d'un sujet à l'autre mais aussi chez un même sujet en fonction de l'état psychique au moment de l'induction.

*Interprétation possible des signes de transe*

L'augmentation de la suggestibilité, les comportements "Comme si..." observés durant la transe hypnotique pourraient refléter la levée des processus inhibiteurs des lobes préfrontaux.

Ainsi, le cortex préfrontal dorsolatéral qui projette vers les régions d'intégration sensorielle filtre les informations réceptives et joue un rôle dans le contrôle exécutif d'une action. Sa destruction produit une inattention aux stimulus extérieurs et une altération de la mémoire de travail. On peut supposer alors que l'amnésie post-hypnotique serait le signe d'une hypoactivité fonctionnelle de cette zone durant la transe.

Le cortex orbito-frontal est, de son côté, la seule structure néocorticale en relation avec le système neurovégétatif. Il est impliqué dans la motivation, la prise de décision. Sa lésion entraîne désinhibition, labilité de l'humeur ainsi que des comportements d'utilisation et d'imitation. Les sujets présentent alors une dépendance exagérée à l'égard des stimulus extérieurs dans le guidage de leur comportement. Les capacités d'initiative et de formulation des intentions (volition) s'amenuisent. Aussi, l'expression facilitée des affects au cours de trances (catharsis), de même que les réponses littérales aux suggestions pourraient être la conséquence de la baisse d'activité fonctionnelle du cortex orbito-frontal.

Par ailleurs, dans cette approche, la plus grande facilité d'entrée dans le processus hypnotique constatée en clinique chez les enfants s'expliquerait par la maturation incomplète des lobes préfrontaux avant 16 ans. En effet, l'imagerie cérébrale montre une maturation corticale s'étalant sur quinze ans avec, dans l'ordre, une maturation des cortex visuel occipital et sensori-moteur, puis des cortex associatifs pariétal et temporal, les cortex préfrontaux mûrissant en dernier. Le cortex orbitofrontal se développe avec un peu d'avance par rapport au cortex dorsolatéral et on admet que la maturation se poursuit pour l'ensemble du cortex préfrontal jusqu'à 16 ans.

**Théorie de la levée des processus inhibiteurs des lobes frontaux**

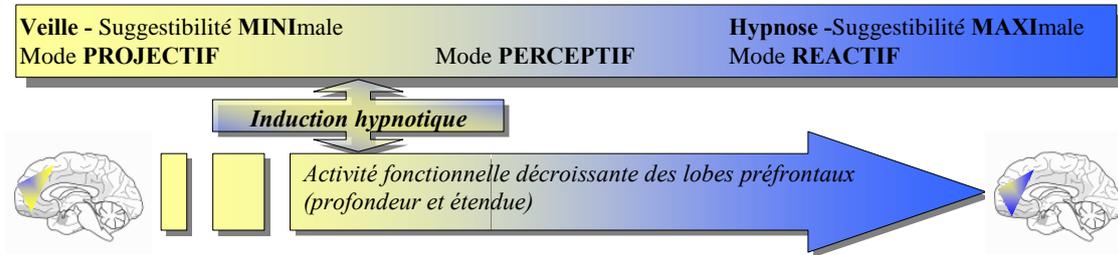


Fig. 15. Dans cette conception, le processus hypnotique induirait une baisse d'activité fonctionnelle de zones plus ou moins étendues des lobes préfrontaux. Ces périodes d'hypoactivation préfrontale seraient multiples, fugaces et instables; d'autant plus intenses et rapidement obtenues que le score d'hypnosabilité du sujet est important. Le type de réponses aux suggestions verbales serait influencé par l'étendue et la profondeur des baisses d'activités fonctionnelles des lobes préfrontaux. Plus l'hypoactivation préfrontale serait grande, plus la part des traitements informationnels de type réactif ou perceptif serait importante modifiant ainsi la nature des réactions/réponses du sujet dans l'hypnose. Les signes de transe (labilité émotionnelle, littéralisme des réponses, baisse de l'intentionnalité du sujet etc...) pourraient être les stigmates de cette baisse d'activité des lobes préfrontaux.

Aussi séduisante que peut paraître cette vision des mécanismes de l'hypnose, elle ne représente qu'une théorie supplémentaire qui conviendra de chercher à falsifier. Souvent, les théories précèdent ou accompagnent l'expérimentation. Aussi, pour étayer un possible continuum entre la suggestion en veille (placebo) et la suggestion hypnotique d'analgésie, nous proposons un second paradigme expérimental ci-après.

## **PARADIGME EXPERIMENTAL N°2**

## PARADIGME EXPERIMENTAL N°2

### OBJECTIFS

1/ apprécier si un même sujet produit des antalgies localisées réversible par la naloxone dans les situations de pommade anesthésique placebo et suggestions hypnotiques d'analgésie localisée.

2/ apprécier un lien entre score d'hypnosabilité et le degré de l'antalgie à somatotopie précise produite lors de l'application de pommade placebo.

### MATERIELS ET METHODES

#### *Présentation de l'étude aux sujets et consentement*

Afin de limiter les biais provoqués par une modulation des attentes, le protocole expérimental est présenté aux sujets comme étant en fait constituer de deux protocoles distincts mais réalisés à la suite l'un de l'autre par commodité. Les sujets sont informés d'un des buts des protocoles et acceptent de se voir dévoiler les buts cachés qu'à la fin de l'étude lors du débriefing.

But déclaré de la partie 1 : tester l'efficacité d'une pommade anesthésique plus concentrée que celle actuellement sur le marché pour permettre une action plus rapide et favoriser ainsi son usage ultérieur lors de prélèvements sanguins.

But déclaré de la partie 2 : apprécier la faculté à produire une analgésie localisée lors de suggestion hypnotique selon le score d'hypnosabilité.

Les sujets sont informés dès le début de l'injection cachée de naloxone ou sérum physiologique, de l'usage d'une pommade EMLA<sup>®</sup> servant de référence et du "nouveau" produit à tester. En fin de protocole, il est demandé aux sujets s'ils ont deviné le ou les buts cachés de cette étude. Les sujets sont ensuite informés de l'ensemble des objectifs visés.

#### *Sélection des sujets*

Quarante sujets sains, volontaires et ayant accepté les modalités de l'étude sont soumis à la version française réduite de l'échelle de susceptibilité hypnotique de Stanford. Cette version constituée de 8 items permet de déterminer la susceptibilité hypnotique du sujet par une cotation chiffrée comprise entre 0 et 8. Les sujets sont classés en faiblement (0, 1, 2), en moyennement (3, 4, 5, 6), en hautement (7, 8) hypnotisables. Des sujets classées 0,1,2 et 7,8 sont retenus. Les sujets sont informés de leur aptitude à participer à l'étude mais ne sont pas informés de leur score d'hypnosabilité.

*Utilisation de la naloxone*

Les remarques développées dans le paradigme 1 s'appliquent ici. Compte tenu de la longueur totale du présent paradigme (45 minutes) et de la durée d'action de la naloxone, deux injections de naloxone en double insu sont proposées : une injection avant l'application de pommade placebo, une seconde injection 2 minutes avant l'induction hypnotique (Fig.16).

*Pommade anesthésique placebo*

Afin d'assurer une application en double aveugle de la pommade (sujets, expérimentateur), un groupe de sujets est constitué pour une application de véritable pommade anesthésique (Amanzio, 1999). Une attention toute particulière est portée à la fabrication de la pommade placebo vu l'échec de la production d'un effet placebo constaté dans l'étude de De Pascalis (De Pascalis et al., 2001). Pour optimiser la production d'une analgésie placebo, la texture et la couleur sont identiques au produit commercialisé (Pommade EMLA<sup>®</sup>). L'application de la pommade placebo est "dosée" sur la peau par l'usage d'une réglette centimétrique aux yeux du sujet. La pommade est appliquée 15 minutes avant les mesures de seuils : temps nécessaire pour obtenir une réponse placebo (Benedetti et al., 1999). Les sujets sont laissés seuls ou les échanges verbaux avec le sujet sont minimisés durant cette phase.

## PROCEDURE EXPERIMENTALE

*Constitution de groupes*

Cinq groupes homogènes sont constitués. Chaque groupe rassemble 4 sujets peu suggestibles et 4 sujets hautement suggestibles. L'ordre des injections de naloxone ou sérum physiologique est différent dans chaque groupe. La séquence des injections par rapport à l'application de pommade placebo et le début des suggestions hypnotiques est la même dans les 5 groupes (Fig.16). Une vraie pommade EMLA<sup>®</sup> est appliquée dans le groupe 1 pour permettre une application en double aveugle (sujet et expérimentateur). Le groupe 2 est soumis à la pommade placebo mais les deux injections sont à base de sérum physiologique pour apprécier l'évolution naturelle des seuils après placebo et suggestions.

Une analyse statistique des résultats expérimentaux est réalisée au sein de chaque groupe puis des corrélations et similitudes sont recherchées entre les différents groupes. La corrélation entre les scores d'hypnosabilité et la réversibilité des antalgies avec la naloxone est étudiée.

Groupe 1 : pommade EMLA; 1<sup>ère</sup> injection et 2<sup>nd</sup> injection : sérum physiologique.

Groupe 2 : pommade placebo; 1<sup>ère</sup> injection et 2<sup>nd</sup> injection : sérum physiologique.

Groupe 3 : pommade placebo; 1<sup>ère</sup> injection : naloxone ; 2<sup>nd</sup> injection : sérum physiologique.

Groupe 4 : pommade placebo; 1<sup>ère</sup> injection : sérum physiologique; 2<sup>nd</sup> injection : naloxone.

Groupe 5 : pommade placebo; 1<sup>ère</sup> injection : naloxone ; 2<sup>nd</sup> injection : naloxone.

### Mesure des seuils nociceptifs

La mesure des seuils est identique au paradigme 1. Les variations des seuils douloureux et de la somatotopie de l'antalgie sont appréciées chez un même sujet en veille 15 minutes après l'application de pommade anesthésique placebo et 15 minutes après des suggestions hypnotiques d'analgésies localisées. Les effets de l'injection de naloxone sur les seuils nociceptifs sont appréciés en veille et lors de l'hypnose. Les deux parties du protocole sont réalisés le même jour pour assurer un contexte et un état psychique identique chez un même sujet dans les deux parties. Une période de repos suffisante est assurée entre les deux parties du protocole pour permettre le retour à l'état basal des seuils nociceptifs après placebo.

### Procédure hypnotique

Après induction et une phase de relaxation généralisée de 3 minutes, des suggestions d'analgésie sont dirigées vers la main droite selon un texte lu similaire à celui du protocole expérimental 1 (Fig.11).

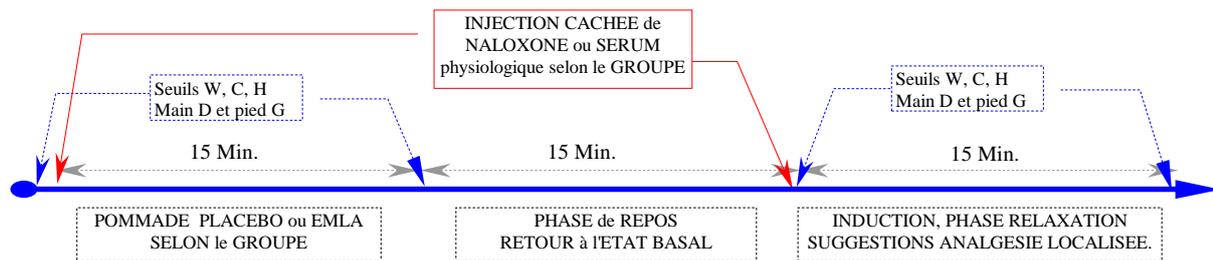


Fig. 16. Schéma général du paradigme 2. Séquence des injections par rapport à l'application de la pommade placebo et le début des suggestions hypnotiques d'analgésie localisée.

## **CONCLUSION**

## CONCLUSION

En s'inspirant de la vision holistique de l'hypnose, nous avons présenté une synthèse d'éléments dispersés de la littérature traitant des mécanismes connus ou débattus de l'analgésie placebo et de l'analgésie hypnotique. Devant un certain degré de congruence, nous avons discuté un partage des mécanismes neurobiologiques entre ces deux types d'analgésies. La participation des opioïdes endogènes (historiquement rejetée) a été rediscutée à la lumière de récentes études cliniques et un nouveau paradigme expérimental a été proposé. Les implications théoriques d'un partage possible de substrats neurobiologiques entre ces deux types d'analgésies nous ont amenés à discuter d'un continuum dans la suggestibilité propre à chaque individu de la veille à l'hypnose. Un second paradigme a été développé pour étayer ces propositions.

En attendant une confirmation ou infirmation des hypothèses avancées ci-dessus, notre revue de la littérature pointe encore un peu plus l'importance des suggestions dans la force de l'antalgie hypnotique. S'il reste à clarifier - par des recherches spécifiques - l'impact de suggestions motrices dans le degré d'antalgie, il ressort dès à présent de ce travail que le type de suggestions (relaxation généralisée ou analgésie focalisée) devrait idéalement être choisi en fonction du score d'hypnosabilité.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

Antonella Pollo et al Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 93 (2001) 77-84.

Bandler R, Shipley MT (1994) Columnar organisation in the midbrain periaqueductal gray : modules for emotional expression ? *Trends Neurosci* 9:379-388.

Benedetti et al. (1999) Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia. *J. Neurosci.*, May 1, 1999, 19(9):3639–3648

Bryant RA, Mallard D. Seeing is believing: the reality of hypnotic hallucinations. *Conscious Cogn.* 2003 Jun;12(2):219-30

Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R, Jones RL, Maixner W (1985) Attentional influences on noxious and innocuous cutaneous heat detection in humans and monkeys. *J Neurosci* 5:1103–1110.

Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimulus. *J Neurophysiol* 1994;71:802±807.

Crawford, H.J., Brown, A.M., & Moon, C.E. (1993). Sustained attentional and disattentional abilities: Differences between low and highly hypnotizable persons. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 534–543.

Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage*. 2004 Sep;23(1):392-401.

Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., Firestone, L., 1997. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73, 431– 445.

Egner T et al., 2005 Hypnosis decouples cognitive control from conflict monitoring processes of the frontal lobe. *NeuroImage* 2005 jun 16

Evans, F. J. (1974, April). The power of a sugar pill. *Psychology Today*, 55–59.

Faymonville, M.E., Roediger, L., Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Cognit. Brain Res.* 2003 17, 255– 262.

Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 309–29.

Frid M, Singer G, 1979 Hypnotic analgesia in conditions of stress is partially reversed by naloxone. *Psychopharmacology (Berl)* 1979 Jun 21;63(3):211-215

Friederich M, Trippe RH, et al. Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*. 2001 Sep;38(5):768-76.

García-Larrea L, et al ; Electrical stimulation of motor cortex for pain control : A combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999, 83 : 259-273.

Horton JE, Crawford HJ, Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain. *Brain*. 2004 Aug;127(Pt 8):1741-7. Epub 2004 Jul 01.

Hsieh JC, Stahle-Backdahl M et al. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1996;64:303±314.

Kallio S., Revonsuo A. (2003) Hypnotic phenomena and altered states of consciousness: A multilevel framework of description and explanation. *Contemporary Hypnosis* 20:3, 111-164.

Kosslyn SM, Thompson WL, Constantini-Ferrando MF, ALPERT NM, Spiegel D Hypnotic visual illusion alters color processing in the brain. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1279-1284

Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2, 654–657.

Liebermann M.D et al., 2004 The neural correlates of placebo affects : a disruption account. *Neuroimage* 22 (2004) 447-455.

Miron D, Duncan GH, Bushnell MC (1989) Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 39:345–352.

- Moret V, Forster A, Laverriere MC, Lambert H, Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference? *Pain* 1991 May;45(2):135-140
- Pesach LICHTENBERG et al. (2004) Hypnotic susceptibility: Multidimensional Relationships With Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire, COMT Polymorphisms, Absorption, and Attentional Characteristic. *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 2004, Vol. 52, No. 1, pp. 47-72
- Rainville P. et al. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82, 159-171.
- Rubichi S et al., 2005 Hypnotic susceptibility, baseline attentional functioning, and the Stroop task; *Consciousness and Cognition* 14 (2005) 296-303
- Sandrini G, Milanov I, Malaguti S, Nigrelli MP, Moglia A, Nappi G. Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls. *Physiol Behav.* 2000 May;69(3):295-300.
- Sharav Y, Tal M. Focused analgesia and generalized relaxation produce differential hypnotic analgesia in response to ascending stimulus intensity. *Int J Psychophysiol.* 2004 Apr;52(2):187-96.
- Spanos NP, Katsanis J. Effects of instructional set on attributions of nonvolition during hypnotic and nonhypnotic analgesia. *J Pers Soc Psychol.* 1989 Feb;56(2):182-8
- Spiegel D & Albert LH Naloxone fails to reverse hypnotic alleviation of chronic pain. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81(2):140-143
- Szechtman et al., 1998. Where the imaginal appears real : a positron emission tomography study of auditory hallucination. *Proc Natl Acad. Sci. USA* 95, 1956-1960
- Soper WY, Melzack R (1982) Stimulation-produced analgesia: evidence for somatotopic organisation in the midbrain. *Brain Res* 251:301-311
- Tracey et al (2002) Imaging Attentional Modulation of Pain in the Periaqueductal Gray in Humans. *The Journal of Neuroscience*, April 1, 2002, 22(7):2748-2752
- Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Von Korff, M., & Fordyce, W. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1609-1614.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia Imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-1740.
- Vase et al (2003) The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 105(2003) 17-25
- Wall, P. D. (1992). The placebo effect: An unpopular topic. *Pain*, 51, 1-3.
- Wall, P. D. (1994). The placebo and the placebo response. In P. D. Wall & R. Melzack (Eds.), *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone.
- Xerri C, 2003 Plasticité des représentations somesthésiques et illusions perceptives : le paradoxe du membre fantôme. *Intellectica*, 2003, 36-37, pp 67-87.
- Zachariae R, Andersen OK, Bjerring P, Jorgensen MM, Arendt-Nielsen L. Effects of an opioid antagonist on pain intensity and withdrawal reflexes during induction of hypnotic analgesia in high- and low-hypnotizable volunteers. *Eur J Pain.* 1998 Mar;2(1):25-34.