

DEUXIEME PARTIE

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

CHAPITRE 3

PROCESSUS HYPNOTIQUE

3.1. Neuro-anatomie fonctionnelle du processus hypnotique

3.1.1. *Corrélat neurophysiologiques de l'état hypnotique*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.2.1. Population

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

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

3.1.2.2 Acquisitions des données tomographiques

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

3.1.2.3 Conditions expérimentales

a) *Expérience I*

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

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

La troisième condition (III) utilisait toujours l'état hypnotique mais en forçant davantage l'hallucination des couleurs préférées des sujets. Avant l'acquisition, les sujets confirmaient la présence d'objets ou des scènes de couleurs vives.

Durant toutes les acquisitions, tous les sujets avaient les yeux fermés et étaient couchés, immobiles sur la table de scanner. Les bruits ambiants et la lumière étaient réduits. Le même expérimentateur (MEF) parlait au sujet durant les différentes conditions expérimentales. A la

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

b) Expérience II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.3. Résultats et discussion

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

3.1.3.1. Résultats

a) Expérience I

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

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

Résultats cartographiques statistiques

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

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

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

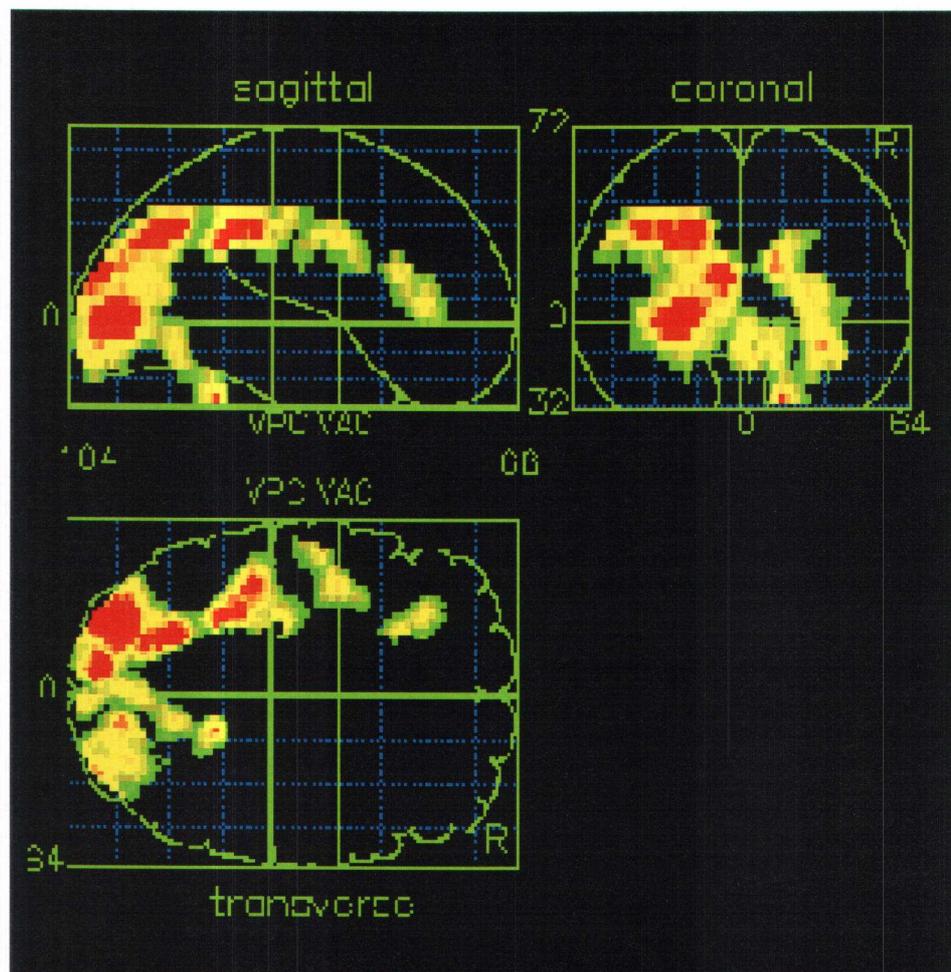
Aucune variation significative du débit cérébral régional n'est observée lors de la comparaison III et II (effet de l'hallucination de couleurs sous hypnose).

Tableau XIII :

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

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

Figure 2



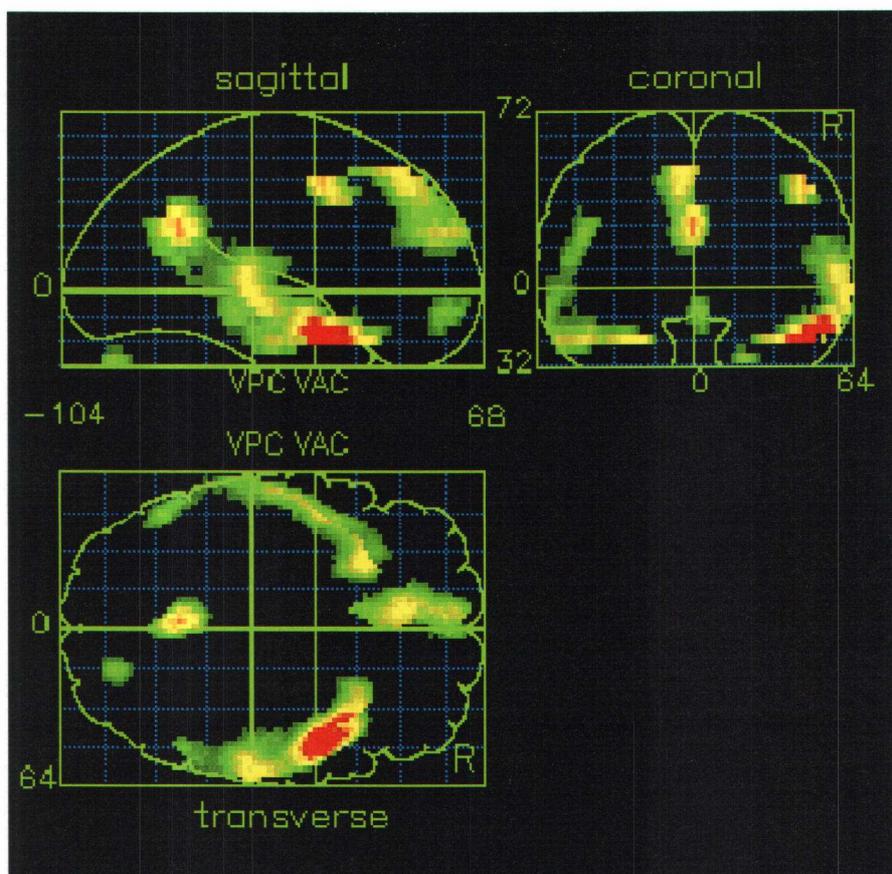
Localisation des voxels dont le débit est plus élevé en hypnose que pendant les conditions contrôles. Les résultats sont affichés dans une vue tridimensionnelle du cerveau en transparence, dans l'espace de Talairach [Talairach et al. 1988], à un seuil de $P < 0,05$ (corrigé pour analyse multiple).

Tableau XIV :

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

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

Figure 3



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

b) Expérience II

Résultats cartographiques statistiques

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

Tableau XV :

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

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

3.1.3.2. Discussion

3.1.3.2.1. Authenticité du processus hypnotique

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

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

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

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

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

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

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

3.1.3.2.2. Discussion des activations corticales et sous-corticales

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

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

3.1.3.2.2.1. La tâche contrôle

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

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

3.1.3.2.2.2. Comparaison avec d'autres résultats en neuroimagerie fonctionnelle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CHAPITRE 4

MODULATION DE LA NOCICEPTION PAR L'HYPNOSE

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

4.1.1. Introduction sur la douleur

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1.2.1. Populations

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

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

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

4.1.2.2. *Acquisitions des données tomographiques*

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

4.1.2.3. *Conditions expérimentales*

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

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

4.2. Résultats comportementaux et neurophysiologiques

4.2.1 Résultats comportementaux

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

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

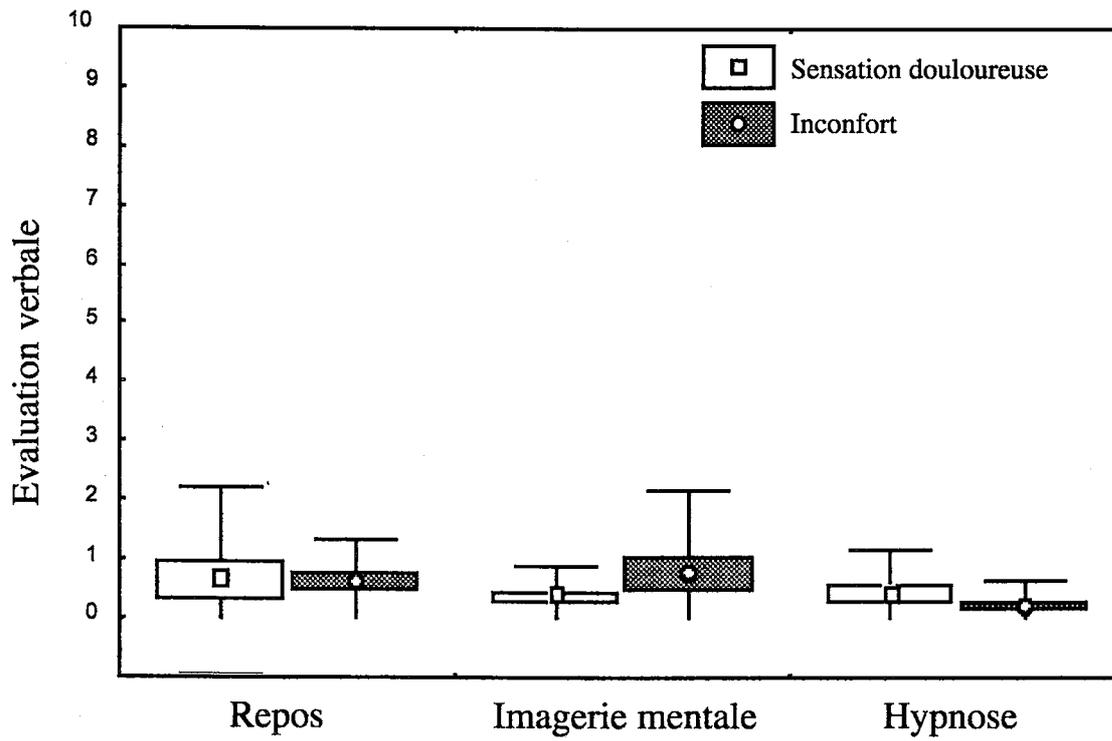
La figure 4 A et B montre les évaluations subjectives de l'inconfort et de la sensation nociceptive après stimulation chaude non nociceptive et chaude nociceptive, au repos (R), en imagerie mentale (IM) et sous hypnose (H). Une analyse de variance a été menée, utilisant l'état (R, IM, H) et la stimulation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

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

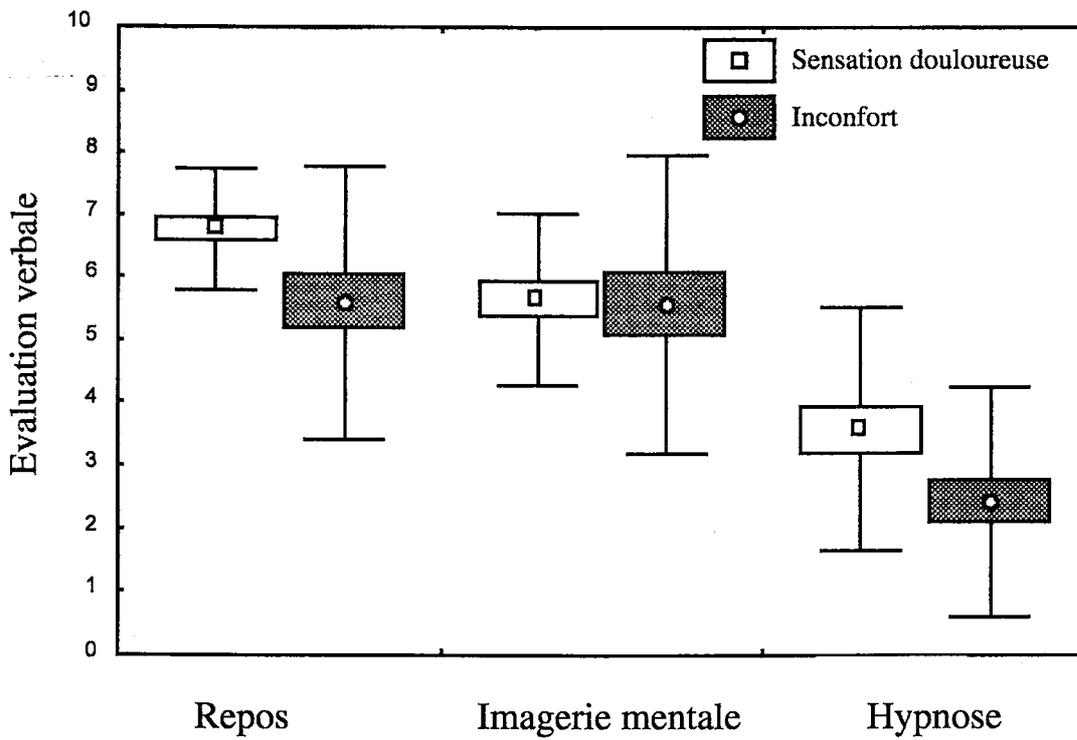
Un test posthoc "Tukey honest" montre que l'effet "état" est uniquement significatif pour l'hypnose versus repos ($p < 0,001$) et hypnose versus imagerie mentale ($p < 0,001$) mais pas pour l'imagerie mentale versus repos (NS).

Figure 4 A et B

A : STIMULATION CHAUD NON-DOULOUREUX



B : STIMULATION CHAUD-DOULOUREUX



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

4.2.2. Electroencéphalogramme et électro-oculogramme – électromyogramme

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

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

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

4.3. Résultats cartographiques statistiques

4.3.1. Comparaisons catégoriques

A. Effets simples de la stimulation nociceptive

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

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

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

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

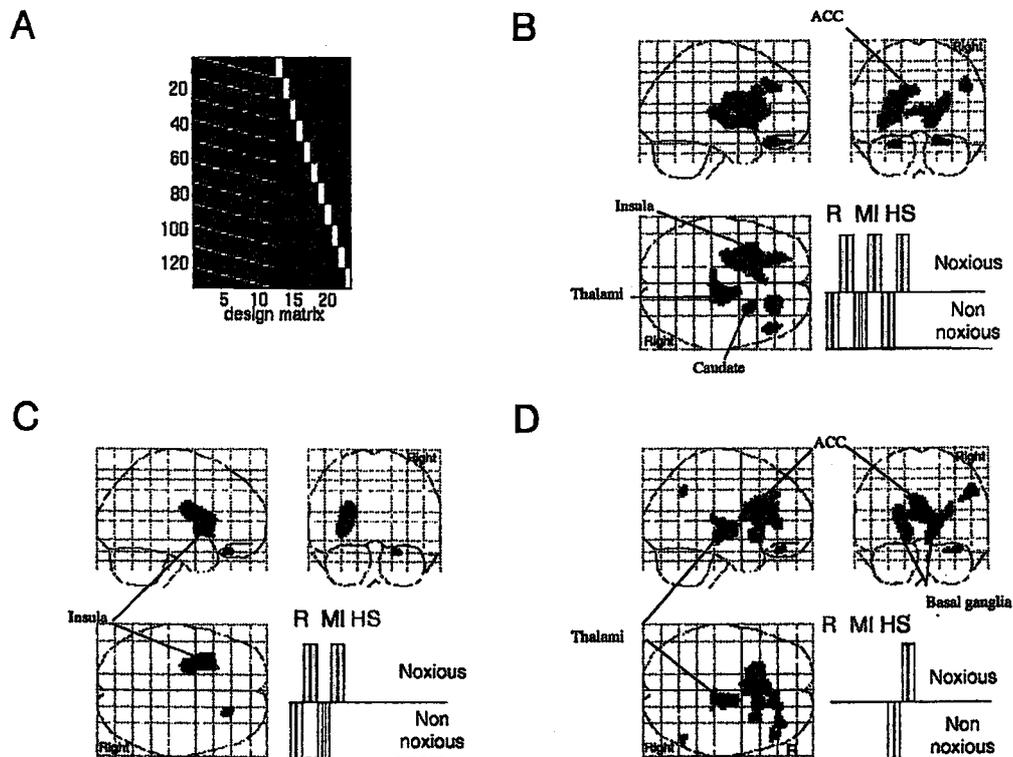
régions à droite telles que le cortex orbito-frontal, le cortex préfrontal dorso-latéral (AB 9) et la partie inférieure du lobule pariétal ont un débit significativement augmenté (mais ne faisaient pas partie de nos hypothèses a priori). Tous ces résultats sont repris dans le tableau XVI.

TABLEAU XVI

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

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

Figure 5



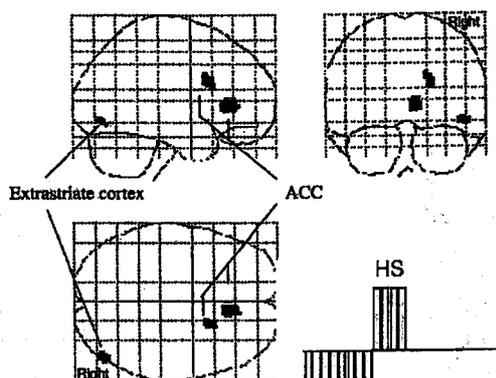
Comparaisons catégoriques : effet principal de la stimulation nociceptive

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

B. Effets simples de l'état d'hypnose

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

Figure 6



Comparaison catégorique : effet principal de l'état

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

C. L'interaction état/stimulation

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

4.3.2. Analyse de régression

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

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

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

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

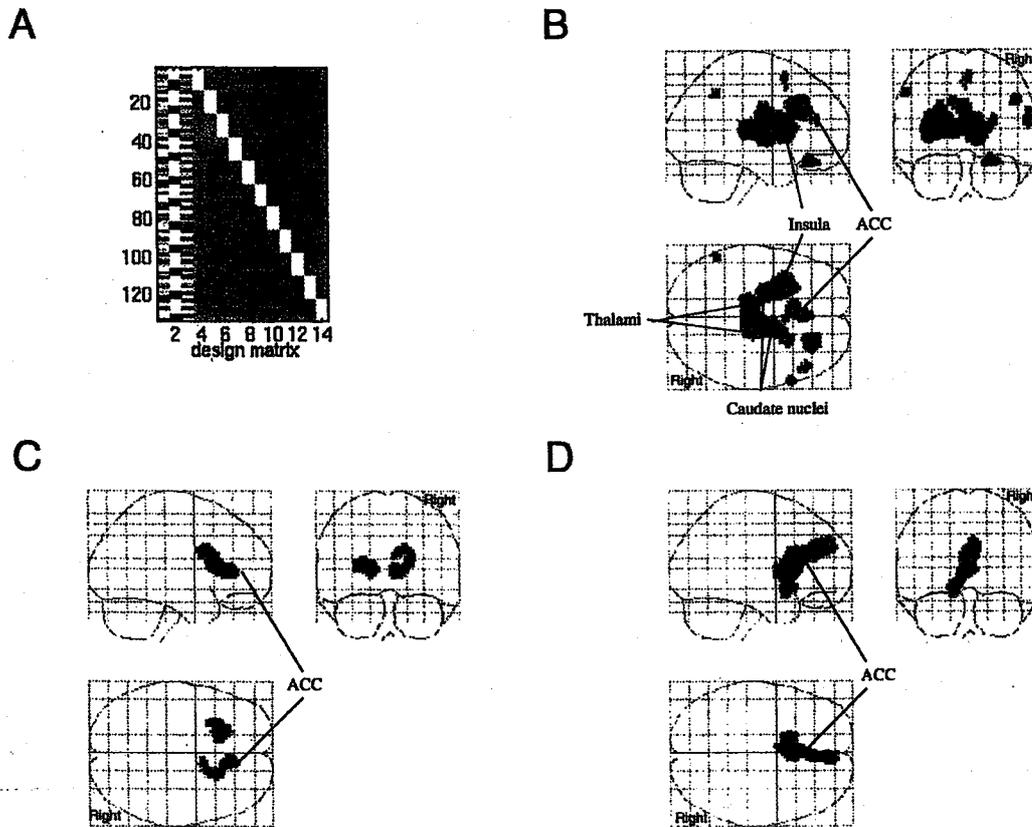
Tableau XVII

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

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

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

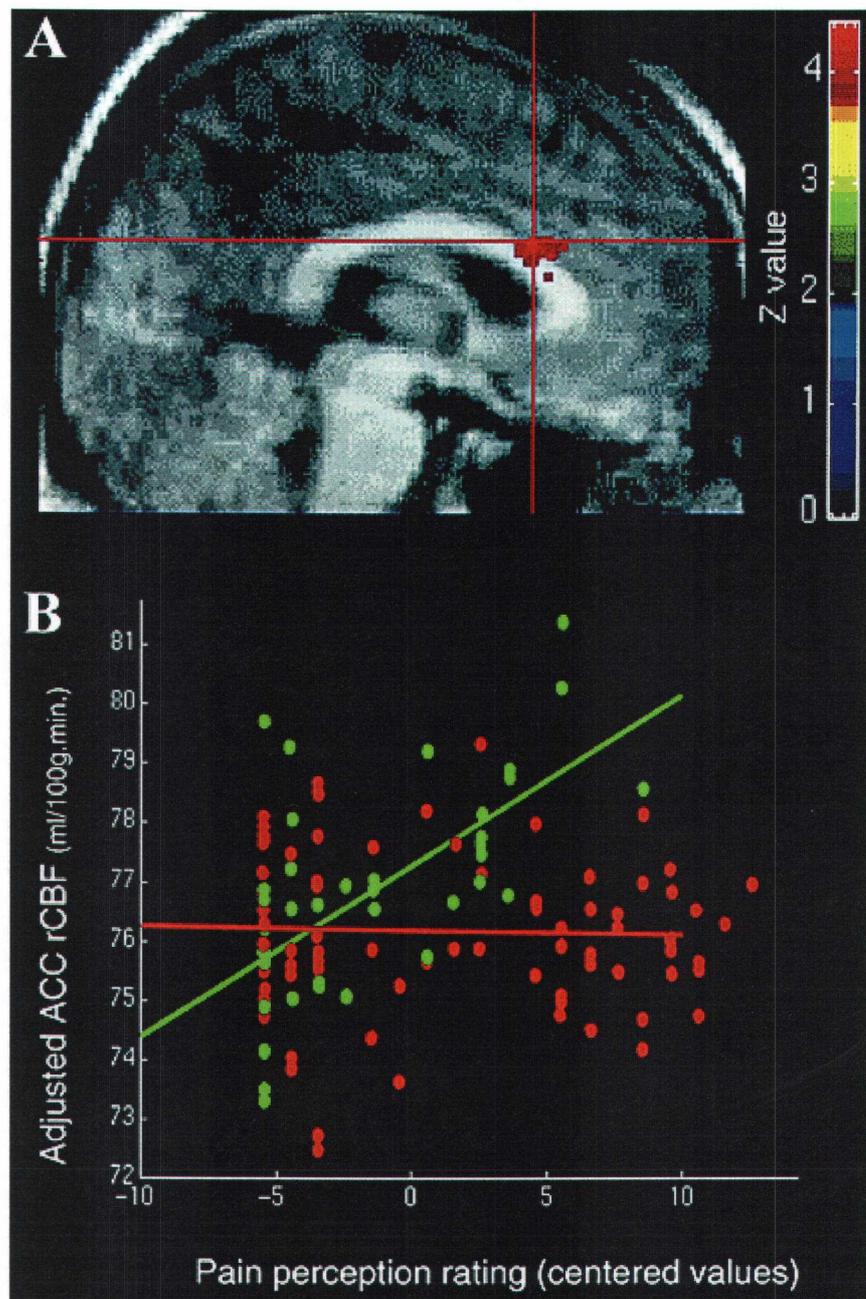
Figure 7



Analyse de régression

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

Figure 8



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

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

4.4. Discussion

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

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

4.4.1. Authenticité de l'état hypnotique

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

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

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

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

4.4.3. Effet principal de la stimulation nociceptive

Thalamus

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

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

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

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

Cortex somatosensoriel S_I , S_{II}

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

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

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

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

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

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

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

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

Cortex insulaire

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

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

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

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

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

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

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

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

Cortex cingulaire

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

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

Les deux parties sont subdivisées en aires :

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

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

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

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

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

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

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

1. Cortex cingulaire antérieur et douleur

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

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

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

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

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

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

2. Cortex cingulaire antérieur et processus d'attention

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

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

3. Cortex cingulaire antérieur et motricité

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

4. Cortex cingulaire antérieur et neurotransmetteurs

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

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

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

CHAPITRE 5

EXPLORATION DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DE LA MODULATION NOCICEPTIVE

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

5.1.1. Population

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

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

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

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

5.1.2. L'analyse statistique

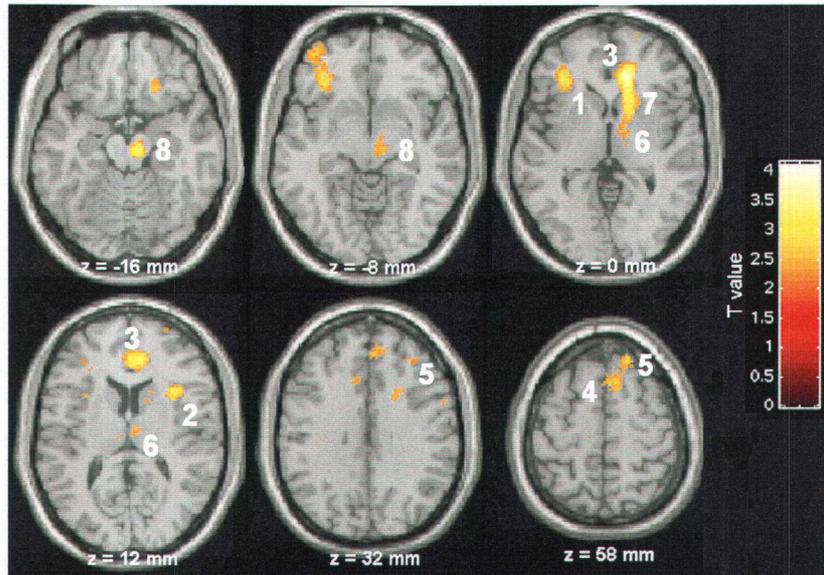
L'analyse statistique consiste en une interaction psychophysiological [Friston et al. 1997]. Elle inclut, dans la matrice expérimentale du modèle linéaire générale, trois variables explicatives. La première n'est autre que le rCBF régional ajusté de la région source, dans notre cas le cortex cingulaire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

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

5.1.3. Résultats

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

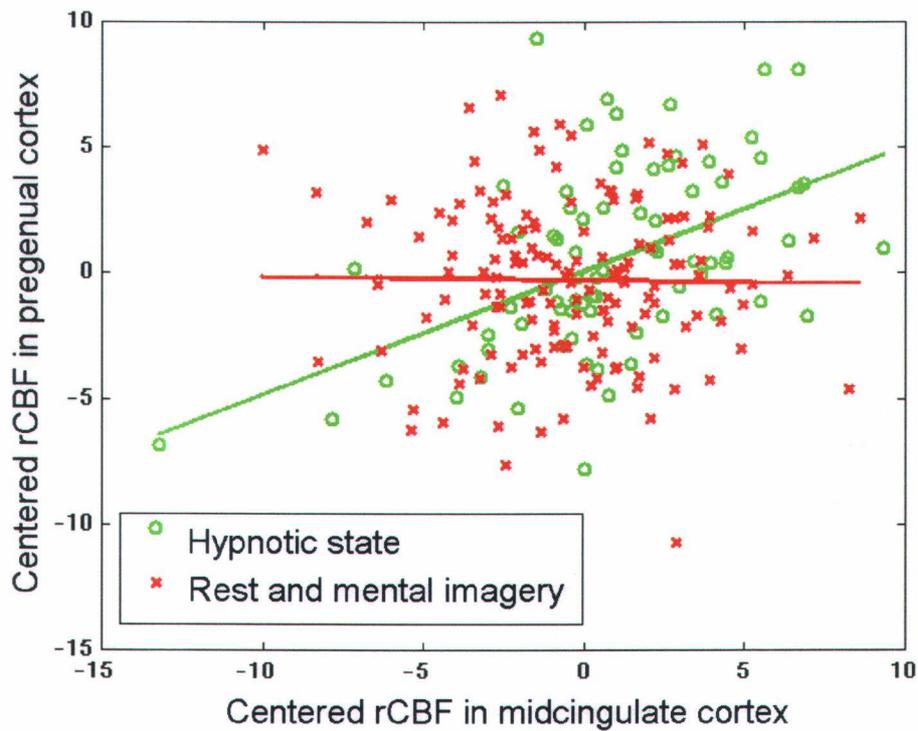
Figure 9



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

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

Figure 10



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

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

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

Note : Les valeurs P sont corrigées pour des petits volumes

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

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

5.1.4. Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SYNTHESE

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

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

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

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

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

PERSPECTIVES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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