

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

**Hypno-analgésie en chirurgie  
oncologique mammaire : évaluation  
de l'impact sur l'anxiété,  
l'inflammation et sur l'immunité**

Auteure : AZZOUZI Houda  
Promotrice : Pr. BERLIERE Martine  
Présidente du jury : Pr. ROELANTS Fabienne  
Lecteur·rices : Dr. LAURENT Pascale ; Dr. TOUIL Nassim  
Année académique 2020-2021  
Master en Médecine



## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Objectifs du travail.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Cancer du sein.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Définition .....	11
1.2.2 Épidémiologie .....	11
1.2.3 Étiologies .....	11
1.2.4 Facteurs pronostiques .....	12
1.2.5 Le dépistage.....	12
1.2.6 La symptomatologie .....	12
1.2.7 Prise en charge .....	13
<b>1.3 Chirurgie et sédation.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 L'anesthésie générale .....	15
1.3.2 L'hypnose et anesthésie locale (hypno-analgésie) .....	16
1.3.3 L'hypno-relaxation et l'anesthésie générale .....	20
<b>1.4 Mécanismes et actions bénéfiques de l'hypnose dans la chirurgie mammaire.....</b>	<b>21</b>
1.4.1 Effets sur le stress.....	21
1.4.2 Effets sur le système inflammatoire .....	22
1.4.3 Effets sur le système immunitaire .....	23
1.4.4 Effets sur le système endocrinien via les endocannabinoïdes .....	24
<b>2 Matériel et méthode .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Résultats .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Description générale de la cohorte.....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Age des patientes.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3 Interventions chirurgicales.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4 Traitements hors chirurgie .....</b>	<b>29</b>
<b>3.5 Résultats histologiques .....</b>	<b>30</b>
<b>3.6 Scores d'anxiété.....</b>	<b>31</b>
<b>3.7 Paramètres inflammatoires : NLR et CRP.....</b>	<b>33</b>
<b>3.8 Le système immunitaire .....</b>	<b>36</b>
<b>3.9 Le système endocannabinoïde (eCB) .....</b>	<b>37</b>
<b>4 Discussion .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1 L'anxiété .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2 Les marqueurs inflammatoires NLR et CRP.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3 Le système immunitaire .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Les endocannabinoïdes .....</b>	<b>48</b>
<b>5 Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>6 Bibliographie.....</b>	<b>53</b>



## Résumé

### But du travail

Etudier en chirurgie mammaire, l'impact de l'hypno-analgésie (HYP) sur l'anxiété, l'inflammation et l'immunité et comparer à la chirurgie sous anesthésie générale précédée d'une séance hypno-relaxation (AGVR) et sous anesthésie générale seule (AG).

### Matériel et méthode

Entre septembre 2016 et octobre 2019, 270 patientes de notre clinique du sein (Cliniques universitaires Saint-Luc) ont été incluses dans une étude prospective interventionnelle non randomisée approuvée par le comité d'éthique local (2016/08JUUL/311222).

L'hypothèse de notre étude était que l'hypnose pouvait diminuer l'anxiété. Un score d'anxiété a été mesuré le jour de l'intervention (J0), le lendemain de la chirurgie (J1) et 8 jours après (J8). Les effets sur l'inflammation ont été évalués par le dosage du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) et de la C-reactive protein (CRP) aux J0, J1 et J8. L'impact sur l'immunité a été estimé par le dosage des immunoglobulines A salivaires (IgAs) aux J0 et J8 des endocannabinoïdes (eCB) aux J0, J1 et J8.

Parmi les 270 patientes, 94 ont eu une chirurgie sous HYP, 85 sous AGVR et 91 sous AG. Le score d'anxiété et le dosage des NLR et CRP ont été évalués sur toutes les patientes de l'étude (n=270).

Pour le dosage des IgAs, 34 patientes ont été incluses et 37 patientes pour le dosage des eCB.

### Résultats

L'anxiété est statistiquement réduite au J1 dans le groupe HYP par rapport aux 2 autres groupes AGVR et AG (p-value =  $2e^{-16}$ ).

Les résultats ont montré aussi une diminution de l'inflammation au J1. Il existe une différence significative du NLR dans le groupe HYP par rapport aux 2 autres groupes AGVR +AG avec une p-value= $2.65e^{-7}$ ) et entre le groupe HYP et AG (p-value=0.0001). La CRP a également diminué au J1 avec des résultats statistiquement significatifs entre le groupe HYP et AG (p-value=0.0001) et entre le groupe HYP et AGVR (p-value= $1.46e^{-6}$ ).

Il n'y a pas de différences significatives entre les 3 groupes aux J0 et J8 sur le score d'anxiété et l'inflammation.

La chirurgie par hypno-analgésie n'a, par contre, pas montré d'impact sur l'immunité. Il n'y a pas de résultats significatifs sur le dosage des IgAs.

En ce qui concerne le système eCB, il n'y a pas de résultats significatifs pour les 2 principaux eCB qui sont l'anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG) mais une différence significative a été démontrée dans nos résultats pour la N-docosahexaényléthanolamine (DEA) et la Linoléyéthanolamine (LEA).

### Conclusion

Notre étude a démontré que dans le contexte de la chirurgie oncologique mammaire, l'hypnosédation réduisait le stress et la réaction inflammatoire périopératoire précoce (J1). Avec un faible échantillon de patientes, nous n'avons pas observé d'impact de l'hypnose sur la réponse immunitaire

Les eCB pourraient aussi être impliqués dans les bénéfices de l'hypnose.

# Abstract

## Background

To evaluate the impact of hypno-analgesia (HYP) on anxiety, inflammation and immunity and to compare to surgery performed under preoperative hypno-relaxation and general anesthesia (AGVR) and general anesthesia (GA).

## Material and method

Between September 2016 and October 2019, 270 patients from the breast clinic (Saint-Luc University hospital) were prospectively enrolled in a non-randomized interventional study. The study was approved by the local ethics committee (2016 / 08JUUL / 311222).

The hypothesis of the study was that hypnosis could decrease anxiety. An anxiety score was measured on the day of surgery (D0), the first day (D1) and the 8th day after surgery (D8). The effects on inflammation were assessed by the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) assay on D0, D1 and D8. The impact on immunity was estimated by measuring salivary immunoglobulins A (IgAs) on D0 and D8 and on the endocannabinoid system (eCB) on D0, D1 and D8.

Among the 270 patients, 94 had a surgery while on hypno-analgesia (HYP), 85 on preoperative hypno-relaxation and general anesthesia (AGVR) and 91 on general anesthesia (GA).

The anxiety score, the NLR and CRP assay were evaluated in all patients in the study (n = 270).

Concerning the IgAs assay, 34 patients were included ; for the eCB assay 37 patients were enrolled.

## Results

Anxiety was statistically reduced on D1 in the HYP group compared to the other 2 groups AGVR and AG (p-value =  $2e^{-16}$ ).

The results also showed a decreased inflammation score on D1. There was a significant difference in NLR in the HYP group compared to groups AGVR + GA (p-value =  $2.65e^{-7}$ ) and between the HYP group and the GA group (p-value = 0.0001). CRP was also decreased on D1 with statistically significant results between the HYP group and AG (p-value = 0.0001) and between the HYP group and the AGVR group (p-value =  $1.46e^{-6}$ ).

There was, however, no significant difference between all three groups, HYP, AGVR and GA, on D0 and D8 regarding the anxiety score and inflammation.

Hypno-analgesia surgery did not show any impact on immunity and there was no significant result on the IgAs assay.

No significant results were observed for the 2 main eCBs which are anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA) and 2-arachidonylglycerol (2-AG) but the results for N-docosahexaenylethanolamine (DEA) and Linoleyethanolamine (LEA) showed significant difference (p-value = 0.039 and p-value = 0.05 respectively).

## **Conclusion**

Our study demonstrated that hypnosis sedation was able to reduce stress and perioperative inflammation (D1).

With a small sample of patients, we, however, did not observe any impact of hypnosis on the immune response.

The observation made from the eCB results suggest a possible impact of hypnosis.

# Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidées tout au long de la réalisation de mon mémoire.

Tout d'abord ma promotrice, le Pr. Martine Berlière car c'est grâce à elle que j'ai pu réaliser ce travail. Elle m'a dirigée, encadrée, corrigée et encouragée au cours de ces 3 années avec toujours beaucoup de patience et de disponibilité.

Je remercie également les lecteurs, le Pr. Roelants Fabienne, le Dr. Laurent Pascale et le Dr. Touil Nassim pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce mémoire.

Enfin, merci à mes parents, à ma sœur Rita et à ma grande famille qui m'accompagne et m'aide dans mon parcours depuis toujours.



# 1 Introduction

## 1.1 Objectifs du travail

L'objectif de ce travail est d'évaluer une approche anesthésique innovante chez des patientes opérées de tumeurs mammaires : l'hypno-analgésie per-opératoire. Celle-ci sera comparée à l'hypno-relaxation pré-opératoire suivie d'une anesthésie générale et à l'anesthésie générale. Afin de mettre en évidence les avantages et les inconvénients de ces techniques, plusieurs paramètres vont être évalués :

- Les effets sur l'anxiété
- Les effets sur les marqueurs de l'inflammation systémique par la mesure de la CRP (C-reactive protein) et du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)
- Les effets sur le système immunitaire par le dosage des immunoglobulines A salivaires (IgAs)
- Les effets sur les endocannabinoïdes (eCB).

## 1.2 Cancer du sein

### 1.2.1 Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire comprenant 2 types histologiques principaux : les carcinomes canauxiers (75 %) et les carcinomes lobulaires (15-20%). Ils peuvent être in situ et/ou infiltrant.

### 1.2.2 Épidémiologie

L'incidence du cancer du sein est la plus élevée parmi les cancers chez la femme (24,2%).

Il y a eu environ 2,1 millions de cas en 2018 dans le monde et cela représente 11,6 % de l'incidence du cancer (1%).

En Belgique, 10.735 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2016 selon le registre du cancer (1) et 111 parmi les hommes. Ces chiffres sont stables de 2017 à 2019.

Le cancer du sein arrive au cinquième rang des causes de décès (627000 décès ou 6,6 du total) et son pronostic est relativement favorable dans les pays développés (2).

Il est également la principale cause de décès par cancer chez la femme (15%) (1).

Tous les stades confondus, la survie à 3 ans est de 89%, ce qui montre l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire (3).

### 1.2.3 Étiologies

Les principaux facteurs prédisposants sont :

- Le sexe : féminin
- L'âge : le cancer du sein est plus fréquent après 50 ans (8 fois sur 10)
- Les facteurs génétiques : 5-10 % des cancers chez des patientes qui ont une mutation BRCA1, BRCA2, p53, PALB 2
- Les facteurs endocriniens : ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité, première grossesse tardive, obésité, contraception orale au long court, traitement hormonal de substitution au long cours.

Les antécédents personnels de maladies mammaires prolifératives, d'hyperplasie atypique  
Les facteurs environnementaux : tabac, alcool, exposition aux RX (il ne faut pas réaliser de mammographie avant 40 ans), les perturbateurs endocriniens (3, 4).

#### 1.2.4 Facteurs pronostiques

Le pronostic est meilleur chez les patientes qui ont une tumeur de petite taille (intérêt du dépistage précoce), avec des récepteurs hormonaux, de bas grade et sans infiltration lympho-vasculaire (4).

#### 1.2.5 Le dépistage

Le dépistage précoce du cancer du sein permet la détection de tumeur de petite taille, avant que les ganglions ne soient envahis avec un bon pronostic. Ce dépistage augmente les chances de guérison complète et permet un traitement moins lourd. En Belgique, le dépistage est une compétence communautaire et chaque communauté a sa politique de dépistage.

En Fédération Wallonie-Bruxelles, les femmes entre 50 et 69 ans peuvent bénéficier d'une mammographie de dépistage gratuite tous les 2 ans dans un centre agréé, c'est le « mammothest » (5). Cet examen est gratuit, il est prescrit par le médecin généraliste, le gynécologue ou suite à la lettre d'invitation reçue par la patiente.

Il existe un second dépistage en Belgique, le dépistage personnalisé sans limite d'âge. Une mammographie est réalisée tous les ans à partir de 40 ans, puis tous les 2 ans à partir de 50 ans, un examen clinique et éventuellement une échographie mammaire sont réalisés par un radiologue.

Pour les patientes à risque, le rythme du dépistage est annuel.

Pour « les femmes à haut risque », le dépistage commence tôt avec une IRM et une échographie mammaire biannuelle et une mammographie à partir de 35 ans. Ce sont les patientes qui ont une mutation génétique (BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN...), des antécédents de radiothérapie thoracique, des antécédents d'hyperplasie canalaire atypique (cf. annexe 2, moniteur belge).

#### 1.2.6 La symptomatologie

L'imagerie diagnostique est réalisée chez une patiente qui présente les symptômes suivants :

- Une masse palpable douloureuse ou non
- Une déformation du sein.
- Une rétraction du mamelon.
- Un sein inflammatoire.
- Des ganglions axillaires ou sous-claviers palpés, fixés.
- Un écoulement mamelonnaire le plus souvent uniporique et sanguinolent.

### ❖ Le diagnostic

Lorsqu'une lésion suspecte est mise en évidence, elle est biopsiée dans le service de radiologie et analysée en anatomo-pathologie.

Ensuite, la prise en charge sera multi-disciplinaire au niveau médical et para-médical.

Les traitements seront la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et autres traitements ciblés. Les choix thérapeutiques dépendent des caractéristiques de la tumeur (type histologique, stade, grade), la présence ou non de métastases et de certaines particularités du patient (âge, état général, souhaits). Le choix thérapeutique le plus adéquat est discuté lors d'une concertation oncologique multidisciplinaire (COM).

### ❖ Le traitement

#### ➤ La chirurgie

En fonction de l'extension de la tumeur, la chirurgie consiste en une chirurgie conservatrice du sein par tumorectomie ou quadrantectomie (65 à 70 %) ou bien une mastectomie (30 à 35 %).

L'analyse du statut ganglionnaire est effectuée soit - le plus souvent - par la technique du ganglion sentinelle soit par un curage d'emblée en cas de suspicion clinique ou en imagerie.

Les complications de la chirurgie sont liées aux risques infectieux par voie cutanée, les mesures d'asepsie doivent être rigoureuses associées à un traitement antibiotique.

Des complications peuvent être aussi liées au geste chirurgical d'exérèse des ganglions. En cas de curage, il peut apparaître des douleurs du membre supérieur, une diminution transitoire de la mobilité du bras, un lymphocèle,...(3). Lorsque les ganglions sont retirés en grand nombre, l'organisme perd un moyen de lutte contre l'infection.

Le geste chirurgical a également des effets sur l'immunité innée et acquise. En effet, il va y avoir une réponse inflammatoire à la plaie chirurgicale et production de cytokines, d'interleukines  $1\beta$ , de TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) (6). Dans le même temps, il y a également production d'agents anti-inflammatoires qui impliquent l'immunité acquise et qui vont faire diminuer la réponse inflammatoire au stress chirurgical (6).

#### ➤ La radiothérapie :

Il s'agit du traitement local du cancer du sein qui va permettre de faire une chirurgie conservatrice du sein, de diminuer les risques de récurrence locale après la chirurgie, de traiter une tumeur non résécable, d'irradier les zones ganglionnaires en cas de dissémination lymphatique (7).

Les complications immédiates liées à la radiothérapie locale sont l'irritation cutanée (brûlure légère, démangeaisons, peau sèche, pigmentation...). La radiothérapie agit en effet sur les cellules cancéreuses résiduelles mais aussi sur les cellules saines (8).

Il existe des complications plus tardives comme la fatigue, un gonflement du sein. Ces complications dépendent de la dose de rayonnement, de la dose par fraction, du volume irradié,

de la durée du traitement (8). La fibrose est la réponse à une inflammation locale, elle apparaît 4-12 mois après le traitement et évolue sur plusieurs années.

Il y a une tendance ces dernières années à fractionner la dose de rayons.

#### ➤ La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique qui va agir sur l'ensemble du corps pour détruire les cellules cancéreuses disséminées. Elle était classiquement donnée après la chirurgie en adjuvant en fonction de l'âge de la patiente, de l'atteinte ganglionnaire, de la biologie de la tumeur (grade de la tumeur, surexpression oncogène) (3), dans le mois suivant la chirurgie.

Actuellement, les indications de la chimiothérapie néo adjuvante se sont élargies pour les tumeurs localement avancées, les tumeurs triple-négatifs et pour les cancers du sein inflammatoires (3) car cette option permet de tester la chimiosensibilité in vivo de la tumeur.

Les principaux effets secondaires sont la fatigue secondaire à une anémie, une sensibilité plus grande aux infections secondaire à une diminution des globules blancs, une chute des plaquettes qui peut entraîner des saignements et des nausées, vomissements, chute des cheveux (5).

#### ➤ L'hormonothérapie

L'hormonothérapie permet de réduire le risque de métastases et le risque de récurrence mammaire. L'hormonothérapie bloque la production et l'action de certaines hormones afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses (5). Ce traitement ne sera possible que si la tumeur est « hormono-sensible », c'est à dire, qu'elle présente à sa surface des récepteurs hormonaux qui vont être des cibles médicamenteuses.

L'hormonothérapie est administrée sous forme de comprimés ou d'injections.

Elle est responsable d'effets secondaires comme des bouffées de chaleur, une transpiration abondante, des insomnies, une augmentation du risque thrombo-embolique, des douleurs articulaires, musculaires...

#### ➤ Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont essentiellement représentées par des agents anti-HER2. Ces thérapies bloquent un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses qui présentent à leur surface, une quantité importante de protéines HER2. Ces thérapies agissent sur les mécanismes propres aux cellules cancéreuses et vont causer moins d'effets secondaires. Il s'agit d'anticorps monoclonaux comme le Trastuzumab (Herceptine®), le Pertuzumab (Perjeta®) et d'inhibiteur d'enzyme tyrosine kinase comme le Lapatinib (Tyverb®) et l'Évérolimus (Afinitor®) (5).

## 1.3 Chirurgie et sédation

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, lorsque le diagnostic de cancer du sein est confirmé, il y a 3 options de prise en charge anesthésique péri-opératoire : l'anesthésie générale, l'hypnose avec une anesthésie locale et l'hypno-relaxation et anesthésie générale.

### 1.3.1 L'anesthésie générale

#### 1. Définition

L'anesthésie générale est un état de narcose qui s'accompagne d'une diminution des réactions neurovégétatives et d'une altération transitoire des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires pour arriver à une perte de conscience, une absence de douleur et un relâchement musculaire. Pour cela, l'anesthésiste utilise des médicaments par voie intraveineuse et/ou par voie inhalée.

#### 2. Méthode

Avant toute opération, l'anesthésiste rencontre le patient afin de réaliser un examen pré-anesthésique, indispensable au bon déroulement de l'opération. Il interroge le patient sur ses antécédents médico-chirurgicaux et réalise un examen clinique. Il adaptera ainsi les anesthésiques et les posologies pour limiter les risques péri-opératoires.

Pendant l'opération, l'anesthésiste contrôle les paramètres vitaux du patient. Cette anesthésie provoque une inhibition des réflexes respiratoire et de déglutition. Il faut donc penser à protéger les voies aériennes du patient et lui assurer une ventilation correcte. Cela se fait via un tube endotrachéal ou bien via un masque laryngé.

Il existe 3 grandes classes médicamenteuses qui peuvent être utilisées durant une anesthésie et chacune a des propriétés spécifiques.

La première comprend les hypnotiques (Propofol, Midazolam, Sevoflurane, . . .) qui permettent de garantir un sommeil artificiel appelé narcose. La deuxième est celle des analgésiques : ils atténuent les sensations douloureuses liées à l'opération. Ce sont principalement des dérivés morphiniques (Sufentanil, Remifentanil), des anesthésiques centraux (Kétamine) mais aussi locaux (Lidocaïne). La Clonidine, principalement utilisée comme anti-hypertenseur, a également un effet antalgique en renforçant l'action des morphiniques. Grâce à cette molécule, l'anesthésiste peut diminuer les doses d'anesthésiques locaux et généraux, diminuant le risque de survenue d'effets secondaires dose-dépendants.

Ces 2 classes médicamenteuses suffisent généralement lors d'une chirurgie oncologique mammaire mais dans d'autres types d'opération, une troisième classe, les curares (Mivacurium, Pancuronium, Atracurium,...), peuvent être utilisés. Ils provoquent un relâchement musculaire et une inhibition des réflexes ce qui facilite l'intubation et garantit un meilleur confort chirurgical.

A la fin de l'opération, le patient est réveillé puis surveillé en salle de réveil. La sédation et la douleur du patient sont évaluées grâce à différents scores et le traitement est adapté en fonction. Il est également suivi et traité pour prévenir d'éventuels nausées et vomissements. L'objectif est donc de garantir un confort post-opérationnel optimal.

### 3. Applications et risques

L'anesthésie générale est utile en chirurgie principalement lors d'opérations très invasives ou lorsqu'une immobilisation absolue du patient est nécessaire car elle apporte un confort tant pour le patient (qui ne ressent aucune douleur durant l'opération, ne se souvient de rien,...) que pour le chirurgien (le patient ne bouge pas, ne se plaint pas...).

Parmi les risques de l'anesthésie, il existe des bris de dents secondaires à l'intubation, des compressions nerveuses responsables de paralysies le plus souvent réversibles imputées au positionnement des patients sur la table d'opération.

Il y a également les chocs anaphylactiques, les détresses respiratoires, l'arrêt cardiaque, l'inhalation gastrique chez les personnes âgées.

Le nombre de décès lié à l'anesthésie a progressivement diminué ces 50 dernières années surtout dans les pays développés, grâce aux progrès de l'anesthésie mais aussi de la chirurgie (9).

Au réveil, il peut y avoir des douleurs, des nausées, des vomissements, des perturbations hydro-électrolytiques.

L'anesthésie générale a également des effets à long terme. En effet, la libération de la troponine I est augmentée et pourrait être un facteur de mauvais pronostic sur la morbidité et la mortalité des patients un an après la chirurgie surtout pour les patients à risque cardio-vasculaire (10-12). In vitro et sur le modèle animal, des études ont montré que les agents anesthésiants pouvaient influencer l'immunité et par conséquent, les récurrences de cancers et l'apparition de métastases. En effet, les agents anesthésiques volatiles ont un effet sur la biologie des cellules cancéreuses en induisant la mitogenèse, l'angiogenèse et des métastases.

L'utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la douleur post-opératoire après l'anesthésie générale pourrait également favoriser la progression du cancer d'une part, par effet direct sur les cellules cancéreuses et d'autre part, en réduisant l'immunité ce qui va diminuer la survie à long terme (13).

L'anesthésie et la chirurgie peuvent également altérer les fonctions supérieures sous la forme d'une perturbation des performances cognitives qui va être transitoire. Toutefois, les sujets âgés ont un risque plus important d'avoir des troubles cognitifs à long terme (14).

Enfin, une étude publiée en 2005 a montré qu'il existait une relation entre la mortalité à long terme et la profondeur excessive de l'anesthésie (15).

La durée d'hospitalisation est plus longue pour une anesthésie générale que pour une sédation consciente sans intubation (16). Ce temps de séjour plus élevé augmente le risque d'infection nosocomiale (17).

#### 1.3.2 L'hypnose et anesthésie locale (hypno-analgésie)

##### 1. Définition

Plusieurs définitions ont été établies par The American Psychological Association (division 30) En 2014, la dernière version donne comme définition de l'hypnose « un état de conscience induisant une attention soutenue et une conscience périphérique diminuée, caractérisée par une capacité augmentée pour répondre à des suggestions » (18).

## 2. Méthode

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la sélection des patients susceptibles de bénéficier de l'hypno-analgésie commence chez le chirurgien qui évoque l'existence de cette technique anesthésique. Il tiendra compte de plusieurs paramètres, à savoir la possibilité de réaliser le geste opératoire sous anesthésie locale, le volume et doses d'anesthésiques locaux nécessaires pour l'infiltration, le désir du patient.

Si le patient a déjà eu une hypnose (lors de biopsies par exemple), cela constituera un premier indice sur la capacité du patient à utiliser ses ressources et sa réceptivité à l'hypnose. Le chirurgien peut l'interroger sur son ressenti, s'il était confortable pendant le geste.

Le patient est ensuite référé à la consultation pré-anesthésique. L'anesthésiste réalise une anamnèse médico-chirurgicale, un examen clinique et des examens complémentaires éventuels. Il explique au patient l'état d'hypnose comme étant « un état de focalisation de l'attention » afin de s'extraire de la réalité durant la chirurgie et s'évader dans ses propres vécus agréables. Il y a donc une participation active du patient qui se place lui-même dans cet état. L'anesthésiste va collaborer avec lui pour créer les conditions favorables à cet état d'hypnose.

L'anesthésiste mentionne que l'hypnose est un phénomène naturel ancré en nous et tout le monde l'expérimente inconsciemment tous les jours. Il explique également qu'à tout moment, si l'hypno-anesthésie ne convient pas au patient, l'anesthésiste peut enclencher une anesthésie générale.

La motivation et la confiance du patient envers le chirurgien et l'anesthésiste jouent donc un rôle capital.

Si le patient est intéressé par l'hypno-analgésie, il est invité à réfléchir sur un thème agréable qu'il revivra durant l'opération.

Le jour de l'opération, l'anesthésiste fait le point avec le patient sur le déroulement de l'hypnose. Il demande au patient de lui expliquer le sujet choisi pour son « voyage ». Il peut s'agir d'un souvenir de voyage, un événement important, un lieu..., du moment qu'il s'agisse d'un événement agréable pour lui.

Le patient habituellement rentre à la clinique le jour même de l'intervention. Il doit être à jeun depuis 6 heures et reçoit, 1 heure avant l'intervention chirurgicale, 0,5 mg de lorazepam per os comme prémédication.

Au bloc opératoire, l'anesthésiste débute l'hypnose par la technique décrite par Milton Erickson qui comporte plusieurs phases. Il y a d'abord la *phase de l'alliance* qui commence durant la consultation pré-anesthésique ou à l'entrée du bloc opératoire. L'intérêt est de créer un climat de confiance avec le patient pour que la collaboration patient-médecin soit optimale.

Ensuite, l'anesthésiste présente au patient l'environnement dans lequel va se dérouler l'intervention, c'est la *phase de présentation*. Il faut que la salle d'opération devienne un lieu connu, dans lequel il va se sentir à l'aise.

Au moment de l'intervention chirurgicale, tous les patients sont suivis de manière classique avec un ECG (électrocardiogramme), une mesure non-invasive de la pression artérielle, une évaluation de la saturation en oxygène dans le sang (SpO2), une capnographie. L'oxygène est donné et une perfusion veineuse est mise en place.

Le patient est installé confortablement sur la table d'opération et l'anesthésiste induit l'hypnose selon la technique décrite par Milton Erickson, c'est la *phase d'induction*. Il invite le patient à

fixer ses yeux sur un point situé devant lui et de se concentrer sur son corps afin d'obtenir une relaxation musculaire et lui propose de fermer les yeux.

Une perfusion continue de remifentanyl, un micro-opioïde, est démarrée à un taux de 0,05 mg / kg / min et modifiée au besoin et dans certains cas, arrêtée.

Un anxiolytique est parfois nécessaire (Midazolam à 0,1mg/0,1mg).

Progressivement, guidé par la voix de l'anesthésiste, le patient est invité à se concentrer sur le thème agréable qu'il a choisi. L'anesthésiste continue de parler au patient avec une voix calme et monotone, il le guide avec des suggestions indirectes de bien-être afin de revivre son rêve ou son expérience et de rester détaché de la réalité qui l'entoure. Le patient est invité à utiliser ses sens pour revivre ses souvenirs et c'est ainsi que pendant toute la chirurgie, cet état de bien-être intense est maintenu. C'est la *phase d'entretien*.

Durant toute l'opération, une simple anesthésie locale suffit habituellement pour contrôler la douleur. Le patient reçoit 2 anesthésiques locaux complémentaires : de la lidocaïne 0,5%, une molécule qui agit rapidement mais avec un temps de demi-vie court ainsi que de la lévobupivacaïne 0,25% qui met plus de temps à soulager la douleur mais qui a une durée de vie plus longue.

L'anesthésiste ne doit pas parler sans arrêt, il fait des pauses pendant que le patient continue de rester détaché de la réalité.

Un système de signalisation est mis en place entre le patient et l'anesthésiste en cas de gêne. Si le patient fait état d'un inconfort au cours de la procédure, l'anesthésiste renforce l'état hypnotique, demande au chirurgien de procéder à une anesthésie locale et peut également augmenter le débit de perfusion de rémifentanyl. L'objectif est d'assurer un niveau de confort constant.

Durant cette phase d'entretien, il faut aussi amener des suggestions post-hypnotiques. L'anesthésiste lui parle de guérison, de confort, de bien-être. C'est grâce à ces suggestions que l'hypnose va agir en post-opératoire. L'inconscient va « piocher » dans ses recommandations et va sélectionner ce qu'il juge intéressant. À la fin de la chirurgie, l'anesthésiste donne au patient des recommandations pour maintenir le confort.

Ces suggestions sont très puissantes car elles vont avoir un effet bénéfique immédiat mais également à long terme et garantir après l'opération un confort constant et potentiellement exercer avoir un impact sur la survie des patientes (19).

Pour finir, il y a la phase *d'émergence*, le patient est invité à sortir de son état d'hypnose en réutilisant les phases précédemment décrites mais dans l'ordre inverse. Les sens sont à nouveau stimulés en focalisant ceux-ci sur le réel et non plus sur l'imaginaire.

Durant toute l'intervention, l'ambiance doit rester calme et détendue, l'équipe doit donc être formée pour veiller au bien-être du patient (20).

### 3. Applications et risques

L'hypnose est utilisée depuis très longtemps dans le domaine médical. En 1829, un chirurgien français, Jules Cloquet, effectue en public une mastectomie chez une patiente sous hypnose. Le chirurgien écossais, James Esdaille, au début du 19ème siècle, est le premier à mettre en évidence une diminution de mortalité péri-opératoire chez les patients opérés sous hypnose. Ensuite, l'apparition du chloroforme et de l'anesthésie générale vont petit à petit remplacer

l'hypnose avant qu'elle soit réutilisée un siècle plus tard grâce à Milton H. Erickson. Ce psychiatre américain a réalisé beaucoup de travaux sur l'hypnose clinique et thérapeutique (19). A l'heure actuelle, le champ d'application de l'hypnose est extrêmement large. Il s'étend de la psychothérapie (angoisse, phobies, arrêt du tabac, perte de poids...), au traitement des maladies chroniques (céphalées, douleurs chroniques,...), et à la colonoscopie. Depuis 1992, l'hypnose est utilisée en salle d'opération pour des interventions telles que la thyroïdectomie, la chirurgie plastique, dentaire et est utilisée actuellement à la place de l'anesthésie générale pour les tumorectomies, les quadrantectomies et même les mastectomies (19).

De nombreuses études ont montré que l'hypnose a un impact sur la douleur en agissant sur un certain nombre de processus neurophysiologiques différents qui compose la matrice de la douleur. L'hypnose a un impact sur l'activité de la moelle épinière, le thalamus, les cortex sensoriels, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pré-frontal (21).

Des études réalisées en imagerie ont démontré que la réduction de la perception de la douleur est corrélée à l'activité de la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur qui est impliqué dans les perceptions cognitives et émotionnelles. D'autre part, il y a une augmentation de la modulation fonctionnelle entre le cortex cingulaire et un large réseau neuronal de structures corticales et sous-corticales qui sont impliquées dans les différentes douleurs (thalamus, l'insula)...En IRM fonctionnelle, la stimulation la plus importante est localisée au niveau de l'insula qui gère la douleur et les cortex cingulaires antérieurs. Lors de l'hypnose, il y aurait un blocage de la communication entre l'activité corticale et sous-corticale, provoquant une diminution de la perception subjective de la douleur (22).

Pour les patients atteints d'un cancer, l'hypnose aide en diminuant la douleur liée soit au cancer en lui-même, soit aux traitements (biopsies, chirurgie, port-a-cath,...).

En pédiatrie oncologique, elle réduit l'anxiété et la douleur liée aux procédures douloureuses et anxiogènes comme les ponctions médullaires.

Cet effet sur la douleur va permettre son utilisation pour les soins des brûlés, lors des accouchements.

L'hypnose réduit les effets liés au traitement chimiothérapique comme les nausées, les vomissements (20, 23).

Elle a également un effet sur le stress et l'anxiété mais aussi sur le système inflammatoire, immunitaire et probablement sur le système endocannabinoïde. Ces aspects seront développés dans le point 3.

D'un point de vue pratique, les avantages de l'hypnose par rapport à l'anesthésie générale sont multiples :

- Fatigue post-opératoire moins importante (20).
- Absence d'effets indésirables comme les nausées, vomissements, troubles de la mémoire, de la concentration.
- Récupération plus rapide après l'intervention et durée d'hospitalisation moins longue
- Vécu d'une expérience agréable dans une ambiance détendue et calme. Amélioration du confort per et post-opératoire.
- Participation active et une valorisation du patient.
- Coût moins important.

Les inconvénients rares comprennent une sensation de douleur, d'inconfort, vite gérés par l'anesthésiste qui peut éventuellement convertir l'hypnose en anesthésie générale.

Lors d'une hypnose, le patient peut bouger, ce qui pose problème au chirurgien.

Les contre-indications à l'hypnose sont la surdité, une atteinte cognitive sévère, de graves désordres psychiatriques, l'allergie aux produits anesthésiques locaux (22).

### 1.3.3 L'hypno-relaxation et l'anesthésie générale

#### 1. Définition

L'hypno-relaxation est un ensemble de techniques dérivées de l'hypnose qui permet de détendre le corps et l'esprit. Parmi ces techniques de relaxation, la réalité virtuelle (Virtual Reality ou VR) est de plus en plus utilisée.

Pour cela, l'utilisateur se sert d'un casque de VR qui utilise le principe de l'affichage 3D stéréoscopique pour le placer dans un monde virtuel généré par une machine. Ce casque est placé devant les yeux avec des écouteurs pour que l'utilisateur puisse être transporté dans un monde complètement différent. La VR est immersive et interactive, elle fait appel à plusieurs sens simultanément : la vision, l'ouïe mais aussi le toucher par l'utilisation d'une souris d'ordinateur qui permet la manipulation de l'image.

#### 2. Méthode

Dans le cadre de cette étude, les séances d'hypno-relaxation virtuelle aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont utilisé l'application AQUA® de la société ONCOMFORT®. Avant l'intervention chirurgicale, la séance est proposée au patient, elle dure entre 15-20 minutes durant lesquelles il est dans un sous-marin et plonge dans les fonds marins en suivant une baleine. Cette aventure dans ce monde aquatique est splendide, les mouvements de l'animal sont lents et apaisants.

Cette séance visuelle se fait sur fond d'un discours hypnotique, la voix est calme, le discours est lent. La VR utilise les techniques de l'hypnose, à savoir se concentrer sur l'instant présent, sur son bien-être, sur les sensations agréables, confortables, se focaliser sur sa respiration, ses membres et faire abstraction de tout ce qui est autour.

Il faut, comme pour l'hypnose, que le patient soit placé dans un environnement calme pour pouvoir se relaxer.

Pendant cette séance, le patient se calme et l'anesthésie générale peut commencer.

#### 3. Applications

La technique a d'abord été utilisée dans le monde du divertissement mais trouve actuellement des applications dans le domaine biomédical en influençant les fonctions psychologiques et physiologiques. En effet, elle est de plus en plus utilisée en médecine pour améliorer le bien-être des patients.

La première étude sur l'utilisation de la VR chez les patients cancéreux a été publiée en 1999 et elle a mis en évidence une diminution significative des émotions négatives, de la douleur et de l'anxiété chez des patients au cours d'une perfusion de chimiothérapie et notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Depuis, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité de cette thérapie (24, 25).

Chirico a montré en 2016 dans une revue de la littérature portant sur 19 études, qu'il y avait une réduction des principales variables psychologiques liées aux états de stress avec la VR qui peut être utilisée dès que le patient est en détresse (soins douloureux, chirurgie, mise en place de cathéters,...) (26).

La VR est un outil efficace chez les enfants lors des prises de sang, de la mise en place d'une voie veineuse ou de toute procédure douloureuse. En effet, la VR est un moyen de distraction qui va réduire de façon significative la peur, la douleur et la détresse chez les enfants (27).

Cette technique est aussi utilisée lors de soins aux brûlés dont les douleurs sont intenses et exacerbées par l'anxiété et la dépression (28).

Compte tenu de la corrélation entre la douleur et la détresse des patients, les applications de la VR sont donc nombreuses pour la gestion de la douleur et la détresse des patients. Elle est également utilisée en chirurgie en pré-opératoire, post-opératoire et même en per-opératoire. Les avantages de cette technique sont une utilisation simple même pour les personnes âgées, sans formation préalable et son faible coût (26).

Les effets secondaires sont peu connus. A long terme, le VR pourrait causer des nausées, des vomissements, des troubles de la vue. Avec l'application AQUA®, les patients qui craignent l'eau, ne pourront bien évidemment pas être détendus. Il faut prévoir un éventail de programmes et les adapter pour chaque patient.

#### 1.4 Mécanismes et actions bénéfiques de l'hypnose dans la chirurgie mammaire

L'annonce du diagnostic du cancer du sein et la chirurgie mammaire sont responsables d'un stress majeur qui va entraîner une augmentation du métabolisme des différents organes.

La chirurgie du cancer du sein et l'anesthésie générale vont entraîner des perturbations inflammatoires, immunologiques et endocriniennes qui vont elles-mêmes avoir des répercussions sur l'hospitalisation, les complications aiguës et sur le pronostic à long terme de la patiente. L'hypnose, en agissant sur ces différents systèmes, est une alternative bénéfique pour les patientes.

##### 1.4.1 Effets sur le stress

L'anxiété et le stress peuvent avoir des conséquences négatives pour la santé. Les symptômes d'anxiété chronique contribuent à une tension continue et à une excitation autonome chronique entraînant des effets négatifs sur la santé à long terme (29).

L'hypnose a un effet bénéfique sur le stress post-traumatique (30), la détresse émotionnelle, la dépression, la fatigue, les difficultés de sommeil et l'état général des patientes (30-32).

Une étude réalisée aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2010 et 2015 sur 300 patientes dont la moitié opérée sous hypnose et l'autre moitié sous anesthésie générale, a montré que l'anxiété diminue de manière considérable dans le groupe opéré sous hypnose. Le stress était évalué avec le NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) outil dont l'échelle varie de 0 à 10 (20).

L'hypnose a également un effet bénéfique sur la douleur liée aux prélèvements biopsiques, sur la chirurgie mammaire, sur les effets secondaires de la radiothérapie, de la chimiothérapie et contribue donc à diminuer l'état d'anxiété (33).

L'hypnose va aider les patientes qui ont un traitement anti-hormonal et qui présentent des effets secondaires comme des bouffées de chaleur, des troubles du sommeil, de la transpiration, des palpitations, des douleurs articulaires qui vont nuire aux activités quotidiennes et accroître l'anxiété (20, 23).

#### 1.4.2 Effets sur le système inflammatoire

Le geste chirurgical a des effets sur l'immunité innée et l'immunité acquise. En effet, il y a une réponse inflammatoire à la plaie chirurgicale avec production de cytokines, d'interleukines 1 $\beta$ , de TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor). Dans le même temps, il y a production d'agents anti-inflammatoires qui implique l'immunité acquise et qui va faire diminuer la réponse inflammatoire au stress chirurgical (6).

Une réponse inflammatoire systémique est objectivée par des marqueurs biochimiques ou hématologiques comme un taux élevé de la CRP (C-reactive protein), une hypoalbuminémie ou une augmentation du nombre de leucocytes, de neutrophiles, des plaquettes et par le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) (34).

Ces marqueurs inflammatoires sont importants car la prédiction de l'évolution d'un cancer ne dépend pas que de la stadification tumorale mais aussi d'autres facteurs comme l'inflammation liée au cancer. Celle-ci va être un facteur déterminant de la progression de la maladie et de la survie (35).

De nombreuses études ont tenté de prédire la survie des patients atteints d'un cancer en utilisant le NLR comme facteur pronostic surtout dans les cancers avancés ou comme marqueur permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie (35).

Un faible NLR est un indicateur de réduction de l'inflammation et de l'activation du système immunitaire, le tout entraînant une meilleure réponse au traitement notamment chez les patientes qui ont un cancer du sein et qui vont avoir une chimiothérapie néoadjuvante (36).

Ce rapport NLR est un puissant facteur prédictif de mortalité chez les patients atteints d'un cancer colorectal, gastrique, hépato-cellulaire, pancréatique et pulmonaire et s'applique également au cancer du sein (37, 38).

Une méta-analyse réalisée en 2015 s'est intéressée au NLR dans le cadre de la mortalité à court et long terme chez des patientes souffrant de cancer du sein et il apparaît que le NLR pourrait, dans un futur proche, devenir un outil supplémentaire pour prédire la mortalité de ce cancer. Les chercheurs ont démontré qu'un NLR élevé correspondant à une survie plus faible (39).

Les mêmes résultats ont également été observés avec la CRP. En effet, une méta-analyse en 2011 montrait qu'il y avait une corrélation entre une CRP élevée et la survie de patientes atteintes d'un cancer du sein (40).

Notre hypothèse de travail est que l'HYP a un impact positif sur les patients au niveau psychologique mais également au niveau physiologique avec réduction de l'inflammation systémique objectivable grâce au NLR et la CRP.

### 1.4.3 Effets sur le système immunitaire

Il existe une communication entre le système nerveux central et le système immunitaire grâce à la sécrétion de messagers chimiques par des cellules nerveuses, les organes endocriniens et les cellules immunes (41). Le cerveau a donc un rôle d'immunorégulation.

Le diagnostic de cancer est source d'angoisse, de dépression et de stress chronique. Cet état va activer l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux sympathique qui vont moduler la réponse immunitaire (41, 42). Il va y avoir une diminution d'activité de certains lymphocytes (les cellules natural killer (NK) et les cellules T cytotoxiques), de la phagocytose, de la production de cytotoxines inflammatoires, ce qui va affecter la surveillance immunitaire des tumeurs et entraîner la progression de certains cancers (19, 41, 43, 44).

Les facteurs neuro-comportementaux psychologiques comme l'hypnose et la relaxation virtuelle vont potentiellement influencer la participation immunologique pour certains cancers. En diminuant le stress, la fonction immunitaire peut s'améliorer et permettre une diminution du taux de métastases, améliorer la survie et jouer sur le pronostic du cancer (41).

Gruzelier a montré en 1995 sur des étudiants (n=28) qui présentaient un stress lié aux examens que ceux qui avaient eu des séances d'hypnose présentaient des paramètres immunitaires modifiés, à savoir un taux de lymphocytes T (CD8 entre autres) et le nombre de NK diminué dans le groupe contrôle par rapport au groupe sous hypnose (45).

La chirurgie mammaire et l'anesthésie générale constituent une « agression » et l'organisme va réagir par une réponse anti-inflammatoire. Cette réponse peut être mesurée par une méthode non invasive par le dosage d'IgA au niveau salivaire (IgAs).

Les IgAs sont des anticorps produits par les cellules B qui assurent une protection contre les agents pathogènes qui se multiplient dans la muqueuse de cavité buccale, des voies respiratoires et de l'intestin. Il existe 2 sous-classes d'IgAs : l'IgA1 et l'IgA2 (29).

L'IgA est un indice de la fonction immunitaire et de la résistance d'un individu (46).

Le stress psychologique et le traitement chirurgical chez les patientes atteintes d'un cancer du sein peut inhiber la fonction immunitaire et diminuer la réponse des IgA, ce qui les rend plus vulnérables aux maladies infectieuses (47). Ces anomalies de réponse immunitaire persistent jusqu'à 12 mois après le traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et se normalise progressivement dans le temps (48).

L'hypnose pourrait améliorer cette réponse immunitaire.

Une étude randomisée réalisée entre 2011 et 2013 sur 30 patientes opérées d'un cancer du sein a montré une augmentation significative des IgAs dans le groupe de patientes (n=15) qui avait eu une auto-hypnose (musique relaxante et induction verbale 20 minutes 3x/jour pendant 7 jours qui suivent l'intervention) en comparaison avec le groupe de patientes sans auto-hypnose. Cette amélioration de la fonction du système immunitaire va avoir un effet bénéfique à court terme sur les agents pathogènes mais aussi à long terme pour le traitement adjuvant qui est également source de stress et d'anxiété (47).

L'hypnosédation est associée à une anesthésie locale et certaines études cliniques rétrospectives ont montré un lien entre l'utilisation d'une anesthésie régionale et une réduction des métastases. Les mécanismes seraient liés sans doute à l'utilisation moins importante des antidouleurs opiacés lors de l'hypno-sédation et donc une immunosuppression moins prononcée. D'autre part, les anesthésiques locaux par leur action anti-inflammatoire réduiraient les récives ainsi que les effets directs sur la prolifération et la migration des cellules cancéreuses (13, 19).

#### 1.4.4 Effets sur le système endocrinien via les endocannabinoïdes

Le système eCB est composé de substances neurochimiques (ligands endogènes) et de récepteurs spécifiques. Il existe plusieurs types de cannabinoïdes qui empruntent ce système endogène et ils sont classés en 3 catégories :

- Les ligands endogènes ou endocannabinoïdes sécrétés par les humains et animaux dans le système nerveux. Les principaux sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)(42).
- Les ligands exogènes naturels ou phytocannabinoïdes qui proviennent de la plante *Cannabis sativa*.
- Les ligands synthétiques fabriqués en laboratoire (49).

Ces ligands vont agir sur des récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes : les CB1 dans le système nerveux central et les CB2 dans la périphérie, le système immunitaire et le système hématopoïétique (50-52).

Le système eCB est un système qui est impliqué dans de nombreuses fonctions hémostatiques, physiologiques, dans la modulation de la douleur et de l'inflammation (50).

- Il y a de plus en plus de preuves que les eCB peuvent avoir un impact sur les voies inhibitrices normales et les processus physiopathologiques influençant la nociception chez l'homme (50). Les cannabinoïdes et endocannabinoïdes ont des effets sur les douleurs chroniques d'origine neuropathique, les douleurs inflammatoires et des effets antinociceptifs lorsqu'ils sont couplés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et au paracétamol (52).

Dans le modèle animal, il a été démontré une augmentation de l'anandamide dans certaines zones du cerveau impliquées dans la nociception après une intervention nociceptive chez le rat (53).

- Le système cannabinoïde jouerait un rôle important dans la modulation de la fonction immunitaire et de l'inflammation par plusieurs voies :
  - Les récepteurs aux cannabinoïdes sont présents sur les cellules immunitaires.
  - La stimulation des cellules immunitaires par des toxines bactériennes comme les lipopolysaccharides augmentent le taux cellulaire des eCB et de leurs enzymes.
  - Les agonistes des cannabinoïdes modulent la fonction immunitaire in vitro et in vivo.
  - Les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes sont complexes et peuvent impliquer la modulation de cytokines, de la production de chimiokines, d'adénosine (52).
- Le système eCB jouerait un rôle dans la régulation de l'humeur, sur la dépression, sur la réponse à un stress (42).
- D'autre part, les eCB auraient une fonction ambiguë dans la tumorigénèse et dans la suppression des tumeurs. Ils inhiberaient la croissance des cellules tumorales en induisant une apoptose dans certains cancers (gliomes, lymphomes, prostate, sein, poumons, peau, pancréas dans le modèle animal). Les cannabinoïdes et l'anandamide inhiberaient la prolifération des cellules cancéreuses du sein dans le modèle animal (54).

Les effets de l'hypnose sur ce système ne sont pas connus et seront évalués.

## 2 Matériel et méthode

Cette étude prospective non-randomisée a été approuvée par le comité d'éthique et réalisée aux Cliniques universitaires Saint-Luc sur une période de 3 ans du 01/09/2016 au 31/10/2019. Les données concernant les patientes et leur pathologie ont été obtenues en consultant leur dossier via *Medical Explorer*®. Elles ont ensuite été transférées dans une base de données, REDCap® (Research Electronic Data Capture) consacrée aux patientes atteintes d'un cancer du sein et qui permet, à ce jour, de stocker de manière sécurisée les données de plus de 1500 patientes dans le respect du RGPD (Règlement Général de Protection des Données).

Les critères d'inclusion ont été définis comme suit :

- Patient de sexe féminin
- Âge supérieur à 18 ans
- Diagnostic de cancer du sein (in situ ou infiltrant)
- Tumeur résecable chirurgicalement : traitements conservateurs (tumorectomies et quadrantectomies) ou mastectomies
- Prélèvement ganglionnaire : soit par ganglion sentinelle et analyse extemporanée soit par curage axillaire
- Consentement libre et éclairé obtenu pour la participation à cette étude

Les patientes ont ensuite été réparties en 3 groupes en fonction du type de prise en charge anesthésique :

- Anesthésie générale : Groupe AG
- Hypno-analgésie per-opératoire : Groupe HYP
- Hypno-relaxation pré-opératoire par réalité virtuelle suivie d'une anesthésie générale : Groupe AGVR

La répartition des patientes n'a pas été randomisée car dans notre pratique clinique, les patientes motivées pour une intervention chirurgicale sous hypnose refusaient de participer à une étude randomisée avec le risque d'avoir une intervention sous anesthésie générale. Lors de la consultation chirurgicale, la procédure par hypno-analgésie et l'hypno-relaxation par réalité virtuelle ont été proposées et la patiente était informée en même temps du détail de l'étude. Le médecin a évalué si l'hypnose ou la réalité virtuelle peuvent convenir à la patiente et cette première évaluation a été complétée par celle de l'anesthésiste.

Différents paramètres ont été évalués :

### ♣ L'anxiété

Toutes les patientes ont dû compléter des scores d'anxiété et de stress au J0, J1 et J8.

L'anxiété est mesurée via le NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer), cette échelle varie de 0 à 10 (figure 4.1). La fiabilité de cet outil est excellente pour détecter la détresse et l'anxiété chez les patients a été démontrée dans une méta-analyse publiée en 2014 incluant 42 études et plus de 14.000 patients (55).

Cette échelle d'évaluation est simple d'utilisation pour la patiente et évalue les inquiétudes liées à la pathologie, à la chirurgie, à l'anesthésie mais concerne aussi d'autres inquiétudes (familiale, environnement social, professionnelle...).

Deux niveaux de détresse sont indiqués :

1. Scores 0 à 3 : niveau de détresse modéré
2. Scores de 4 à 10 : niveau de détresse élevé

Nous avons donc obtenu ainsi 2 groupes de patientes. Lorsque le score est compris entre **0 et 3**, elles appartiennent au groupe « **Anxiété modérée** », si le score est **supérieur à 3**, elles font partie du groupe « **Anxiété élevée** ».


NCCN National Comprehensive Cancer Network®

### NCCN Distress Thermometer for Patients

**SCREENING TOOLS FOR MEASURING DISTRESS**

Instructions: First please circle the number (0-10) that best describes how much distress you have been experiencing in the past week including today.

Extreme distress



No distress

Second, please indicate if any of the following has been a problem for you in the past week including today. Be sure to check YES or NO for each.

<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>Practical Problems</b>	<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>Physical Problems</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Child care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Appearance
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Housing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bathing/dressing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insurance/financial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Breathing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Transportation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Changes in urination
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Work/school	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Constipation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Treatment decisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diarrhea
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eating
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fatigue
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Feeling Swollen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dealing with children	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fevers
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dealing with partner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Getting around
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ability to have children	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indigestion
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Family health issues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Memory/concentration
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mouth sores
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nausea
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fears	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nose dry/congested
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nervousness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pain
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sadness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sexual
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Worry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skin dry/itchy
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Loss of interest in usual activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sleep
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Spiritual/religious concerns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Substance abuse
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tingling in hands/feet

Other Problems: \_\_\_\_\_

Figure 4.1

#### ♣ L'inflammation

Toutes les patientes ont eu chacune trois prises de sang au J0, J1, J8 avec la mesure de la CRP (C Reactive Protein) et du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), marqueurs de l'inflammation systémique précoce.

#### ♣ Le système immunitaire

Un plus petit échantillon de patientes (n= 34), entre mai et novembre 2018, a eu un dosage d'IgAs au J0 et J8 (le J1 n'étant pas retenu pour éviter d'éventuelles interactions et effets de l'environnement buccal secondaires à l'intubation). L'analyse statistique comportera 10 patientes dans le groupe HYP, 10 patientes dans le groupe AGVR et 14 dans le groupe AG. Les prélèvements salivaires ont été réalisés à l'aide du kit Salivette® qui est constitué d'une petite éponge à balader dans la bouche pendant 30 secondes à 1 minute.

#### ♣ Le système endocannabinoïde (eCB)

Un petit échantillon de patientes (n=37) dont 18 patientes sous AG et 19 patientes sous HYP<sup>1</sup> entre février 2019 et octobre 2019, a eu un dosage des eCB au J0, J1 et J8 en même temps que le dosage de la CRP et du NLR. Différentes molécules ont été analysées dans un premier temps (tableau 4.1). Ces molécules sont l'AEA, le 2-AG, le 2-OG, le 2-PG, l'OEA, le LEA, le DHEA et le DEA.

La moyenne d'âge des participantes est de 63 ans (médiane 69 ans) pour le groupe sous AG. La plus jeune patiente est âgée de 40 ans et la plus âgée avait 80 ans. Pour le groupe sous HYP, la moyenne d'âge est de 57 ans (médiane 58 ans). La plus jeune patiente est âgée de 34 ans et la plus âgée de 80 ans.

<b>AEA</b>	N-arachidonyléthanolamide (Anandamide)
<b>2-AG</b>	2-arachidonylglycérol
<b>2-OG</b>	2-oléylglycérol
<b>2-PG</b>	2-palmitylglycérol
<b>OEA</b>	N-oléyléthanolamine
<b>LEA</b>	Linoléyléthanolamine
<b>DHEA</b>	N-docosatetraényléthanolamine
<b>DEA</b>	N-docosahexaényléthanolamine

Table 4.1 : eCB dosés dans l'étude

---

<sup>1</sup> En principe cette sous-étude ne s'intéressera qu'à ces deux groupes de patientes vu que dans l'étude des paramètres inflammatoires, le groupe hyno-relaxation et AG ne présentait pas de différence par rapport au groupe AG seul

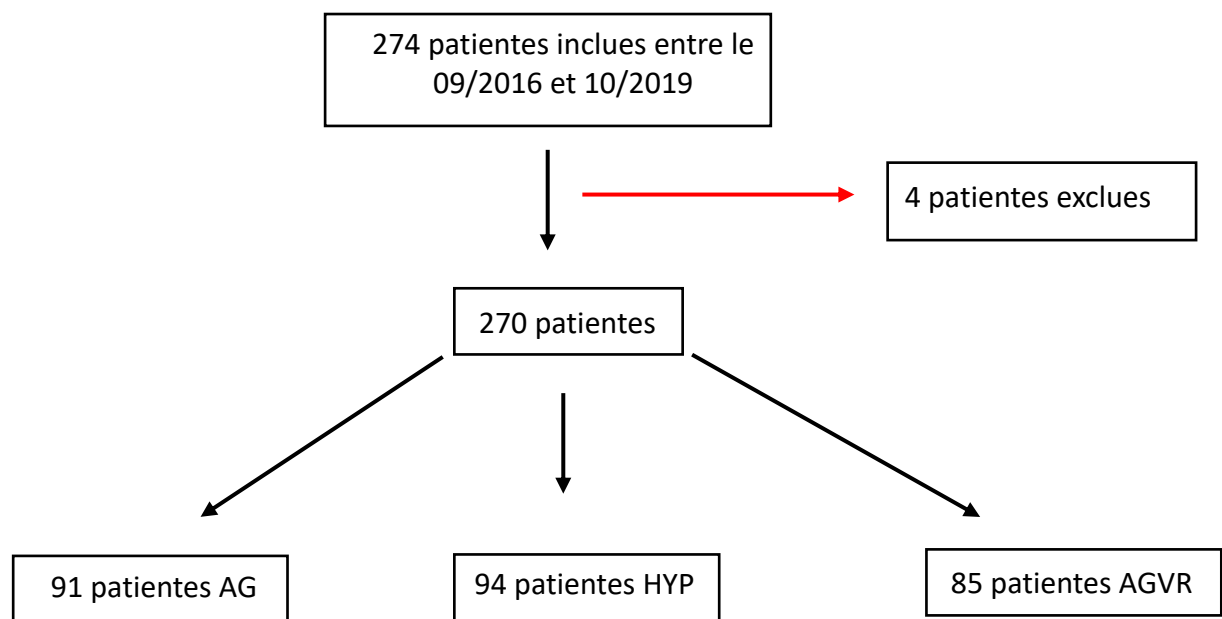
## 3 Résultats

### 3.1 Description générale de la cohorte

Les données analysées dans ce mémoire proviennent toutes d'une étude prospective qui a débuté en septembre 2016 et a pris fin en octobre 2019. C'est une étude multi-centrique mais, pour des raisons d'encodage, seules les patientes opérées et suivies aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont été prises en compte.

Au total, 274 patientes rencontraient les critères d'inclusion et ont accepté de participer à l'étude. Elles ont été intégrées dans les 3 groupes de manière non-randomisée, selon leur choix. Quatre patientes ont été exclues : une dans le groupe AG a retiré son consentement juste avant l'opération et 3 sessions de réalité virtuelle ont été interrompues pour inconfort, peur de l'eau. Il y a au total, 270 patientes qui ont participé à l'étude réparties dans 3 groupes :

- Anesthésie générale seule (AG) : 91 patientes
- Hypnose et anesthésie locale (HYP) : 94 patientes
- Hypno-relaxation et anesthésie générale (AGVR) : 85 patientes



### 3.2 Age des patientes

La moyenne d'âge des participantes est de 60 ans (médiane de 61 ans). La plus jeune patiente est âgée de 28 ans et la plus âgée avait 86 ans au moment de la chirurgie. Les données concernant l'âge et la répartition des patientes dans les différents groupes sont reprises dans la table 5.1.

Groupes	Moyenne	Ecart-type	Médiane	min	max
<b>AG</b>	62	12,32	64	28	83
<b>HYP</b>	60,5	12,16	61	34	86
<b>AGVR</b>	58	11,45	59	34	86

Table 5.1 AG : Anesthésie générale, HYP : Hypno-analgésie, AGVR : Hypno-relaxation

L'utilisation du test de Wilcoxon permet de déterminer qu'il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes.

### 3.3 Interventions chirurgicales

Les 270 patientes (n) ont toutes été opérées chirurgicalement pour une tumeur du sein (critère d'inclusion). Parmi elles, 216 ont été opérées par quadrantectomie ganglion sentinelle (QGS), 16 par quadrantectomie curage axillaire (QCA) et enfin 44 mastectomies ont été réalisées (41 curages axillaires/ganglions sentinelles).

Les différentes techniques opératoires en fonction du type d'anesthésie sont reprises dans la table 5.2.

n=270	QGS	QCA	Mastectomie	Curage axillaire/ggl.sent
<b>AG</b>	78	2	12	12
<b>HYP</b>	82	6	6	4
<b>AGVR</b>	56	8	26	25

Table 5.2 n : nombre de patientes, AG : Anesthésie générale, HYP : Hypno-analgésie, AGVR : Hypno-relaxation, QGS : quadrantectomie ganglion sentinelle, QCA : Quadrantectomie curage axillaire, ggl.sent : ganglion sentinelle.

La répartition des traitements chirurgicaux montre un taux de traitements conservateurs comparable dans les groupes HYP et AG. Par contre dans le groupe AGVR, on note un plus grand nombre de mastectomies: les patientes souhaitant une préparation à l'intervention par hypnose mais pas à l'aise pour une mastectomie sous hypnose et anesthésie locale.

### 3.4 Traitements hors chirurgie

Parmi les 270 patientes, 65 ont eu une chimiothérapie (24%), 42 ont reçu de l'Herceptin® (15%), 224 ont poursuivi le traitement par radiothérapie (83%), 221 ont pu bénéficier d'une hormonothérapie (82%) et enfin, 28 ont dû avoir une chimiothérapie néoadjuvante (10%).

Dans les tables 5.3 et 5.4, sont répertoriés les traitements en pré, ou/et en adjuvant dans les différents groupes.

<b>n=270</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>Herceptine</b>	<b>Radiothérapie</b>	<b>Hormonothérapie</b>	<b>NAC</b>
<b>AG</b>	22	9	79	71	11
<b>HYP</b>	20	14	82	76	6
<b>AGVR</b>	23	16	66	74	11

Table 5.3 n : nombre de patientes, AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR : Hypno-relaxation, NAC : Chimiothérapie néoadjuvante

<b>%</b>	<b>chimiothérapie</b>	<b>Herceptine</b>	<b>Radiothérapie</b>	<b>Hormono</b>	<b>NAC</b>
<b>AG</b>	24,10	9,8	86,8	78	12
<b>HYP</b>	21,2	14,8	87,2	80,8	6,3
<b>AGRV</b>	26,7	18,6	76,70	86	12,7

Table 5.4 AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation, NAC : Chimiothérapie néoadjuvante.

### 3.5 Résultats histologiques

Parmi les 270 patientes opérées, 6 d'entre-elles ont eu une chirurgie bilatérale. Les différents types histologiques des 276 pièces opératoires sont repris sur les tables 5.5 et 5.6 avec la répartition dans les différents groupes ainsi que l'analyse des ganglions axillaires :

<b>Types histologiques</b>	<b>CCI</b>	<b>CLI</b>	<b>DCIS</b>	<b>LCIS</b>	<b>GGLS</b>
<b>n=270</b>	208	50	169	40	54
<b>%</b>	73,30	18,10	61,20	14,4	19,56

Table 5.5 n : nombre de pièces opératoires, CCI carcinome canalaire infiltrant, CLI : carcinome lobulaire infiltrant, DCIS : carcinome canalaire in situ, LCIS : carcinome lobulaire in situ, GGLS : ganglions

<b>%</b>	<b>CCI</b>	<b>LCI</b>	<b>DCIS</b>	<b>LCIS</b>	<b>GGLS</b>
<b>AG</b>	73,90	18,10	63	17,40	11,90
<b>HYP</b>	78,7	13,8	57,44	8,5	18
<b>AGRV</b>	73,3	22,22	63,3	17,7	28,8

Table 5.6 CCI : carcinome canalaire infiltrant, CLI : carcinome lobulaire infiltrant, DCIS : carcinome canalaire in situ, LCIS : carcinome lobulaire in situ, GGLS : ganglions.

AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation

### 3.6 Scores d'anxiété

L'anxiété dans les différents groupes a été évaluée aux jours 0, 1 et 8 à l'aide du NCCNDT et 2 groupes ont été définis. Le groupe avec une anxiété modérée (score obtenu au NCCNDT compris entre 0 et 3) et le groupe avec une anxiété sévère (score égal ou supérieur à 4). Les résultats sont repris sur la table 5.7.

Annexe 3 (Valeurs de l'anxiété au J0, J1 et J8 dans les 3 groupes, moyennes, médianes, déviation standard).

Groupes	n	J0		J1		J8	
		modérée	sévère	modérée	sévère	modérée	sévère
Score d'anxiété		≤3	≥4	≤3	≥4	≤3	≥4
AG	91	0	91	0	91	0	91
HYP	94	0	94	38	56	7	87
AGVR	85	0	85	2	83	0	85
TOTAL	270	0	270	40	230	7	263

Table 5.7 Ventilation de l'anxiété sévère (score >3) et modéré <4 au J0, J1 et J8

AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation

#### Au J0

Les 270 patientes quel que soit le groupe présentent un score d'anxiété sévère.

#### Au J1

Les différences apparaissent, à ce moment, 40 patientes sur 270 (15%) ont un score d'anxiété modéré et 230 patientes (85%) ont un score d'anxiété sévère.

Toutes les patientes du groupe AG (n=91) ont un score d'anxiété sévère.

Les patientes appartenant au groupe AGVR ont également un score d'anxiété sévère: sur 85 patientes, 83 ont un score d'anxiété élevé (98%) alors que seulement 2 patientes (2%) ont un score d'anxiété modéré.

Enfin, dans le groupe (HYP), la répartition des patientes dans les 2 catégories est plus manifeste. En effet, 38 patientes du groupe (40%) ont un score d'anxiété modéré contre 56 (60%) avec un score sévère.

Les patientes opérées sous hypno-analgésie obtiennent des scores d'anxiété au J1 inférieurs aux patientes des 2 autres groupes.

Nous pouvons dès lors comparer l'anxiété des patientes appartenant au groupe HYP par rapport aux patientes des 2 autres groupes AG + AGVR.

Sur les 94 patientes qui ont eu une chirurgie sous hypno-analgésie, 56 (60%), ont obtenu un score d'anxiété supérieur à 3. Dans le groupe AG + AGVR, 174 sur 176 (99%) ont un score supérieur à 3.

C'est une **différence statistiquement significative** entre le groupe HYP et les groupes AG + AGVR, la **p-value =  $8e^{-14}$** .

### Au J8

Comme le montre la table 5.7, toutes les patientes appartenant au groupe AGVR et AG ont une anxiété sévère. Dans le groupe HYP, 7 présentent une anxiété modérée.

Le calcul des moyennes des scores d'anxiété dans les différents groupes aux J0, J1 et J8 permet d'établir un graphe (figure 5.1) et d'avoir une analyse visuelle aisée de l'évolution de l'anxiété.

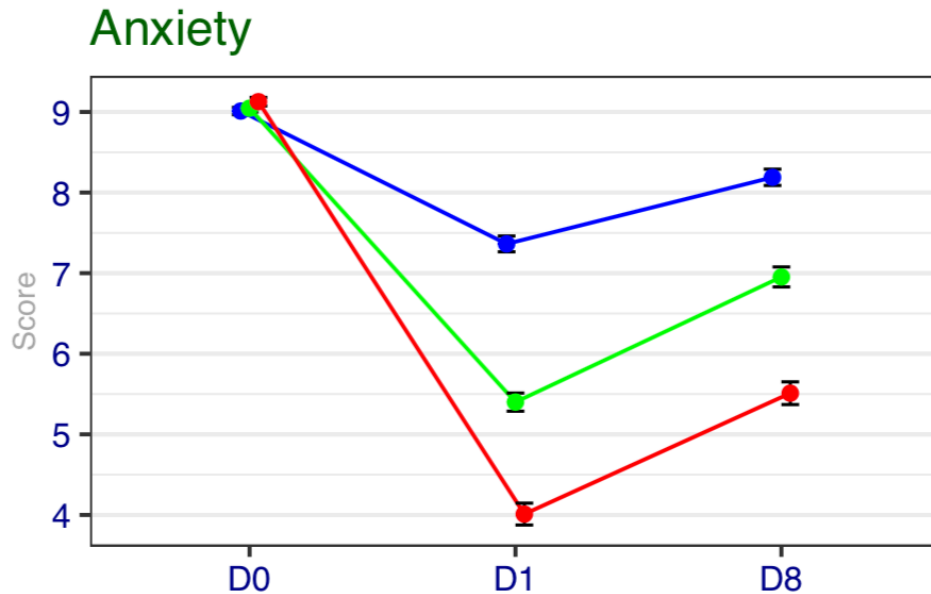


Figure 5.1 Graphe des moyennes d'anxiété aux jours J0, J1 et J8.

AG ● AGVR ● HYP ●

Au J0, toutes les patientes présentent un score d'anxiété élevé égal ou supérieur à 9, il n'y a aucune différence dans les groupes.

Au J1, la moyenne des scores d'anxiété diminue dans les trois groupes.

Dans le groupe sous AG, la moyenne pour les 91 patientes est de 7.4 ce qui reste élevé.

En revanche, il existe une diminution de l'anxiété dans le groupe HYP et AGVR. La moyenne des scores passe de 9 à 4 pour les 94 patientes du groupe HYP et de 9 à 5.4 pour le groupe des 85 patientes sous AGVR.

Au J8, les patientes, tous bras confondus, sont moins anxieuses qu'au J0 mais plus anxieuses qu'au J1.

Celles du groupe AG ont un score à 8 élevé.

Les patientes du groupe AGVR ont également un score élevé à 7 alors que celles sous HYP, même si le score augmente, reste inférieur aux 2 groupes avec une moyenne de 5.5.

### 3.7 Paramètres inflammatoires : NLR et CRP

Le NLR et la CRP constituent des marqueurs de l'inflammation systémique et les données récoltées dans notre étude nous permettent d'analyser l'évolution de ces 2 paramètres au J0, J1, et J8 chez des patientes opérées d'un cancer du sein selon les différents types d'anesthésie. Nous allons tenter de démontrer s'il y a une diminution significative de l'inflammation en fonction du type d'anesthésie<sup>2</sup>.

Annexe 4 (valeurs NLR), annexe 5 (valeurs CRP), annexe 6 (p-values).

#### A. NLR

Les valeurs moyennes du NLR sont reprises sur la table 5.8 et le graphe (figure 5.2) au J0, J1 et J8 pour les 3 groupes.

Groupe	J0	J1	J8
AG	2.36	3.71	2.32
HYP	2.51	2.65	2.43
AGVR	2.39	3.85	1.97

Table 5.8 Moyennes des NLR au J0, J1 et J8

AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation

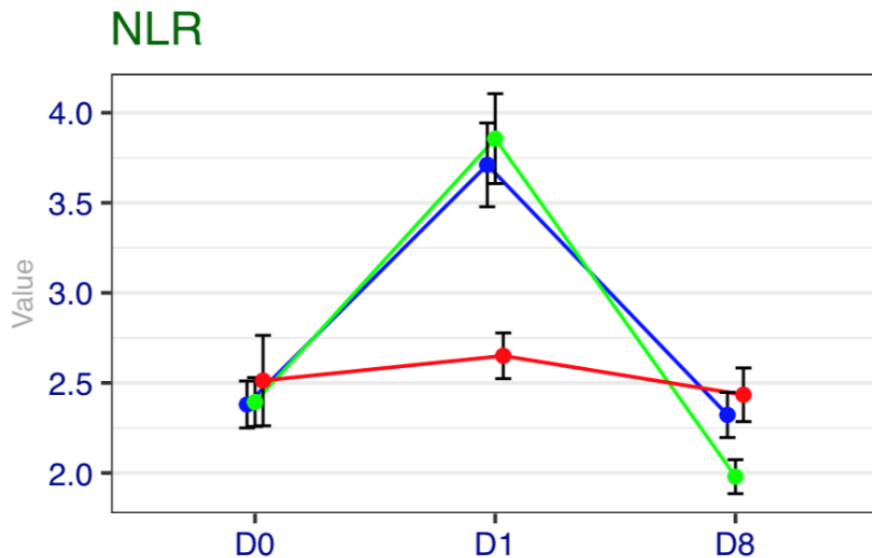


Figure 5.2

AG ● AGVR ● HYP ●

<sup>2</sup> L'étude comprend 270 patientes. Chaque patiente a eu 3 prises de sang pour calculer le NLR au J0, J1 et J8. Au total, il y a donc 810 résultats à analyser (270 x 3 = 810)

Le NLR moyen des patientes tous bras confondus et toutes périodes confondues est de 2.7 (n=810).

#### **Au J0**

La moyenne des NLR est de 2.42 et il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

La p-value = 0.58 entre le groupe HYP et AG.

La p-value = 0.60 entre le groupe HYP et les groupes AG + AGVR.

#### **Au J1**

Les différences apparaissent et sont **statistiquement significatives** ce jour. En effet, le marqueur de l'inflammation systémique chez les patientes est plus élevé dans le groupe AG et AGVR (176 patientes), la moyenne des NLR est de 3.78 alors que dans le groupe HYP, elle est 2.65 (94 patientes).

**P-value est de 0.0001 dans le groupe HYP vs AG.**

**P-value est de  $2.65e^{-7}$  dans le groupe HYP vs AG + AGVR.**

#### **Au J8**

La moyenne des NLR est de 2.24 avec des différences non significatives et des p-values supérieures à 0.05.

P-value = 0.56 dans le groupe HYP vs AG

P-value = 0.12 dans le groupe HYP vs AGVR.

### **B. CRP**

Les mêmes analyses ont été réalisées avec la CRP, le second marqueur de l'inflammation. La moyenne des valeurs de la CRP sont reprises sur la table 5.9 et le graphe<sup>3</sup> (Figure 5.3).

<b>Groupe</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J8</b>
<b>AG</b>	4.44	8.45	3.65
<b>HYP</b>	3.40	4.82	2.86
<b>AGVR</b>	3.85	9.17	4.47

Table 5.9 Moyennes des CRP au J0, J1 et J8

AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation

<sup>3</sup> L'étude comprend 270 patientes. Chaque patiente a eu 3 prises de sang pour calculer la CRP au J0, J1 et J8. Au total, il y a donc 810 résultats à analyser (270 x 3 = 810)

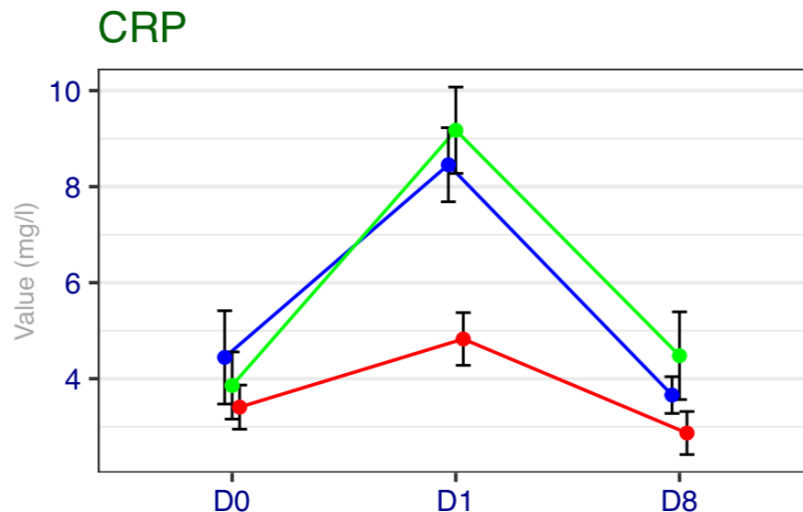


Figure 5.3

AG ● AGVR ● HYP ●

La CRP moyenne des patientes tous bras confondus et toutes périodes confondues est de 5 (n=810).

#### Au J0

Comme pour le NLR, l'analyse des résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative ce jour entre les 3 types d'anesthésie. La moyenne des valeurs de la CRP est de 3.89 et la p-value = 0.33 entre le groupe HYP vs AG.

Dans le groupe HYP vs AGVR, la p-value = 0.32

#### Au J1

Il existe une **différence significative** entre le groupe HYP par rapport aux 2 autres groupes.

La moyenne des CRP pour les patientes qui ont eu une hypno-analgésie est plus faible (4.82) par rapport à celles appartenant au groupe AG + AGVR (8.81).

La p-value = 0.0001 entre le groupe HYP vs AG.

La p-value =  $1.41e^{-6}$  entre le groupe HYP vs AGVR.

#### Au jour 8

La moyenne des CRP est de 3.66 et il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes.

P-value = 0.18 entre le groupe HYP vs AG.

P-value = 0.072 entre le groupe HYP vs AGVR.

### 3.8 Le système immunitaire

Les concentrations moyennes des IgAs sont reprises dans la table 5.10 et sur le graphe (figure 5.4) au J0 et J8 dans les 3 groupes.

Annexe 7 (concentrations des IgAs), annexe 8 (moyennes, médianes,), annexe 9 ( p-values) au J0 et J8 entre les 3 groupes.

Groupe	n	J0	J8
AG	14	987	622,5
HYP	10	727,2	546
AGVR	10	927	510

Table 5.10 moyennes des concentrations des IgAs au J0 et J8

AG : Anesthésie générale, HYP: Hypno-analgésie, AGVR: Hypno-relaxation

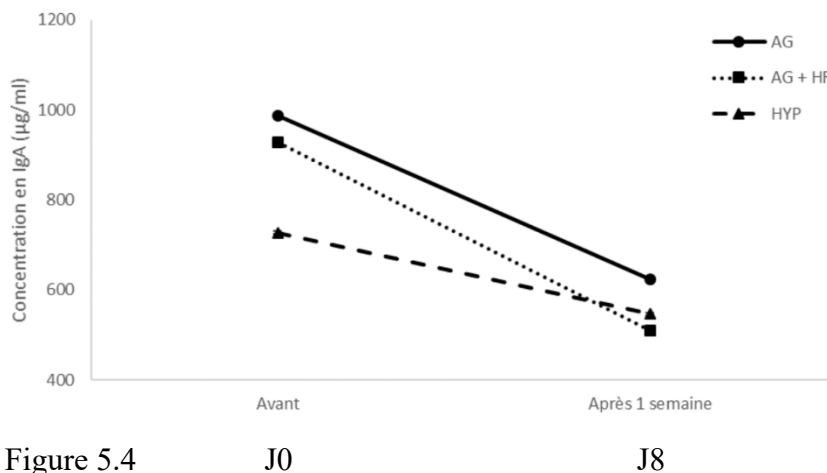


Figure 5.4

La valeur de référence pour un individu sain en IgAs varie de 700 à 4000 µg/ml, selon le CRM 470 (Certified reference material).

L'analyse de nos résultats montre **qu'au J0**, la concentration moyenne en IgAs est de 987 µg/ml pour le groupe HYP, de 622,5 µg/ml pour le groupe AGVR et de 546 µg/ml pour le groupe HYP. Aucune différence statistique n'a été observée (p-value de 0.71).

**Au J8**, les concentrations en IgAs diminuent dans les 3 groupes respectivement à 622,5 µg/ml, 510,6 µg/ml et 546 µg/ml. Cette diminution est bien visible sur le graphique 2 mais il n'y a aucune différence statistique (p-value= 0.87).

Un rapport entre les concentrations des IgAs au J0 et au J8 a été calculé et lorsqu'il est supérieur à 1, le taux d'IgAs a diminué. Cette diminution est d'autant plus marquée que le rapport est supérieur à 1.

Pour le groupe AG, le rapport est de 1,6 (987/622,5), il est de 1,8 pour le groupe AGVR (927,1/510,6) et de 1,3 pour le groupe HYP (727,2/546).

Ce rapport nous montre une petite diminution dans le groupe HYP mais non significative (p-value = 0.63).

Sur la figure 5.4, il est plus aisé de visualiser la diminution des concentrations des IgAs dans les 3 groupes 1 semaine après la chirurgie.

Le graphe (figure 5.5) sur le logarithme des concentrations des IgAs permet également de comparer les différents groupes avant et après l'intervention chirurgicale. Les résultats comprennent une concentration moyenne (croix), la médiane (barre horizontale), la minimale (barre verticale avec tiret inférieur) et maximale (barre verticale avec tiret supérieur), (annexe 8).

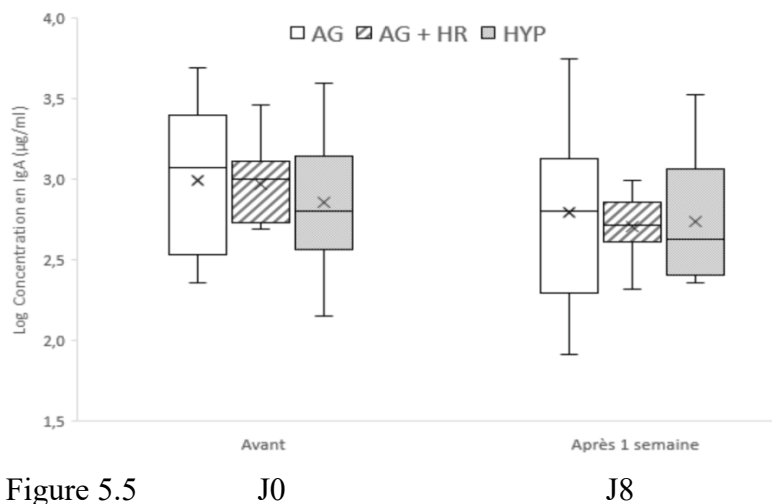


Figure 5.5

Ce graphe permet de montrer que les moyennes des concentrations d'IgAs sont assez similaires entre les 3 groupes, que ce soit avant ou après l'intervention chirurgicale. En effet, aucune croix ne sort du lot.

Il nous montre également la grande variabilité des concentrations d'une patiente à l'autre. Elle s'étend de 150 à 5200 µg/ml pour le groupe AG, de 300 à 2000 µg/ml pour le groupe AGVR et de 180 à 3700 µg/ml pour le groupe HYP.

Il est donc difficile de comparer les groupes entre-eux.

### 3.9 Le système endocannabinoïde (eCB)

Les 37 patientes des 2 groupes sous AG et sous HYP ont eu un dosage des eCB au J0, J1 et J8 en même temps que le dosage de la CRP et du NLR. Les 18 patientes opérées sous AG et les 19 sous HYP ont eu une analyse de différentes molécules : l'AEA, le 2-AG, le 2-OG, le 2-PG, l'OEA, le LEA, le DHEA et le DEA. (Annexe 10)

Les graphes (figure 5.6) reprennent les moyennes des concentrations des différents eCB dans les 2 groupes de patientes exprimés en pmol/200µl de plasma.

Ces graphes permettent de bien visualiser, d'analyser les résultats et surtout d'observer une plus grande variabilité des données dans le groupe AG versus le groupe HYP.

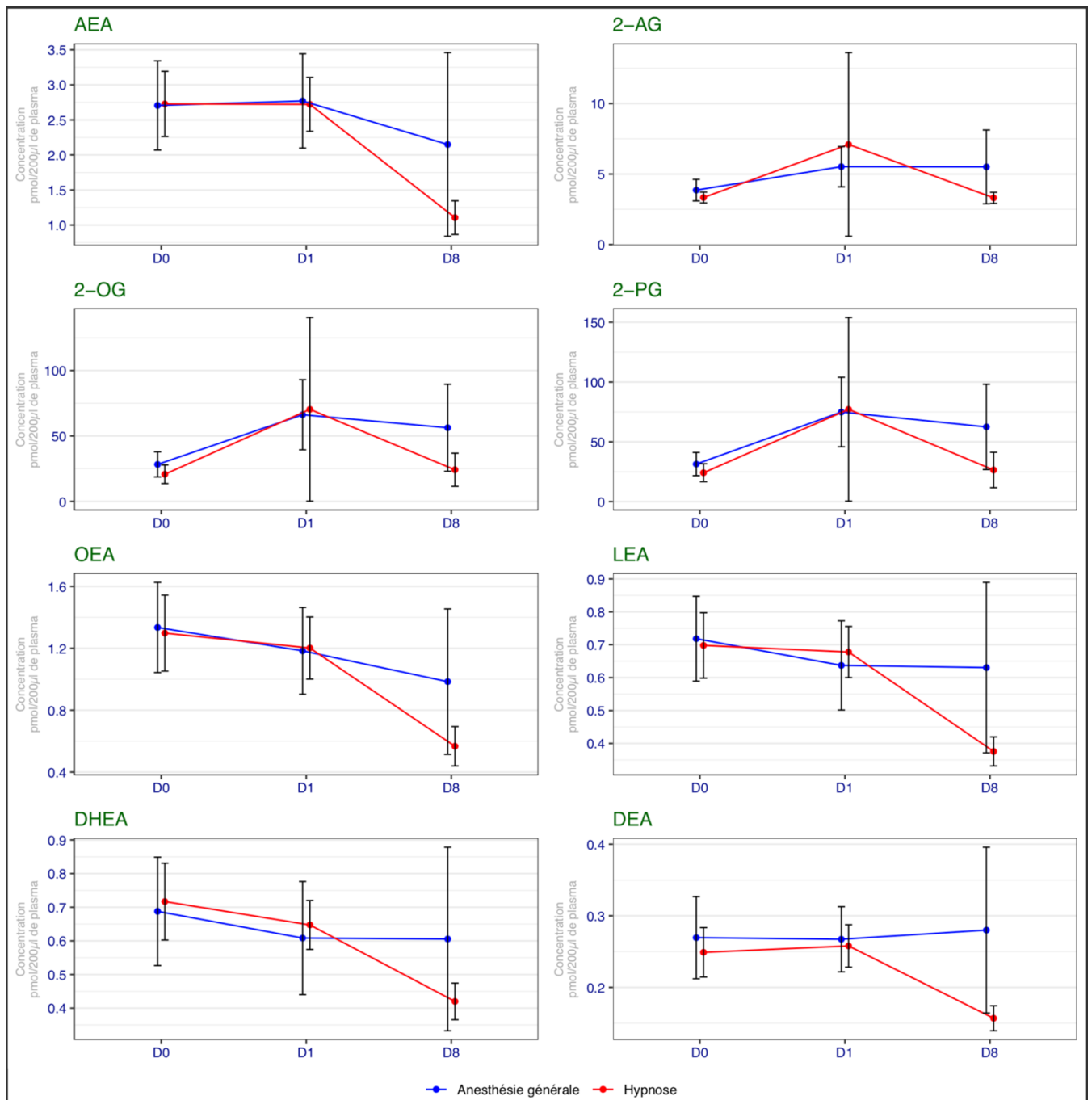


Figure 5.6 Moyennes des concentrations des eCB

Pour l'anandamide (*AEA*), respectivement dans le groupe AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 2.70 pmol/200µl et de 2.72 pmol/200µl.

Ensuite, la concentration reste stable au J1 à 2.77 pmol/200µl et de 2.72 pmol/200µl.

Après 8 jours, les concentrations diminuent dans les 2 groupes pour atteindre des valeurs de 2.14 pmol/200µl et de 1.10 pmol/200µl.

Pour le *2-AG*, respectivement dans le groupe AG et HYP, la concentration moyenne est équivalente pour les 2 groupes au J0 de 3.86 pmol/200µl et à 3.33 pmol/200µl.

Au J1, les concentrations augmentent à 5.52 pmol/200µl et à 7.1 pmol/200µl.

Au J8, Les concentrations diminuent à 5.50 pmol/200µl et à 3.31 pmol/200µl.

Pour le **2-OG**, respectivement dans le groupe AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 28.26 pmol/200µl et de 20.73 pmol/200µl. Ensuite, au J1, les valeurs augmentent à 66.22 pmol/200µl et de 70.35 pmol/200µl et enfin, au J8, les valeurs diminuent légèrement à 56.28 pmol/200µl pour l'AG alors qu'elles diminuent de façon plus significative pour les patientes sous HYP à 24,16 pmol/200µl.

Pour le **2-PG**, respectivement dans les groupes AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 31.41 pmol/200µl et 24.16 pmol/200µl, ensuite elle augmente à 74.91 pmol/200µl et de 77.18 pmol/200µl au J1. Enfin, au J8, les valeurs diminuent à 62.50 pmol/200µl pour le groupe AG et de façon plus importante à 26.44 pmol/200µl pour les patientes sous HYP.

Pour le **OEa**, respectivement dans le groupe AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 1.33 pmol/200ul et 1.29 pmol/200ul. Ensuite, au J1, les valeurs sont similaires à 1.18 pmol/200ul et 1.20 pmol/200ul. Enfin, au J8, les valeurs diminuent à 0.98 pmol/200ul et 0.56 pmol/200ul.

Pour le **LEa**, respectivement dans les groupes AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 0.71 pmol/200ul et 0.69 pmol/200ul. Ensuite, au J1, elles restent à 0.63 pmol/200ul et 0.67 pmol/200ul. Enfin, au J8, la concentration reste à 0.63 pmol/200ul pour le groupe AG et diminue à 0.37 pmol/200ul pour le groupe HYP.

Pour le **DHEa**, respectivement dans les groupes AG et HYP, la concentration moyenne au J0 est de 0.68 pmol/200ul et de 0.71 pmol/200ul. Ensuite, au J1, elle diminue à 0.60 pmol/200ul et 0.64 pmol/200ul. Enfin, au J8, elle reste stable à 0.60 pour le groupe sous AG et continue de diminuer à 0.42 pmol/200ul pour les patientes sous HYP.

Pour le **DEa**, respectivement dans les groupes AG et HYP, au J0 la concentration moyenne est de 0.26 pmol/200ul et de 0.24 pmol/200u. Ensuite, au J1, elle reste stable à 0.26 pmol/200ul et 0.25 pmol/200ul. Enfin, au J8, elle augmente discrètement à 0.28 pmol/200ul dans le groupe AG mais diminue à 0.15 pmol/200ul dans le groupe HYP.

L'analyse des résultats montre (annexe 11 p-value):

**Au J0**

Aucune différence statistiquement significative, les p-values sont supérieures à 0.05 pour toutes les molécules

**Au J1**

Aucune différence statistiquement significative, les p-values sont supérieures à 0.05 pour toutes les molécules

**Au J8**

Nous obtenons des résultats pour 2 eCB :

Le **LEa** avec un résultat **tout juste significatif (p-value = 0.05)**.

Le **DEa** avec un résultat **statistiquement significatif (p-value = 0.039)**.

Nos résultats ne montrent pas de différence significative **pour les 2 principaux eCB, l'AEA et le 2-AG**.

## 4 Discussion

### 4.1 L'anxiété

La prise en charge thérapeutique en oncologie a évolué de manière considérable ces dernières années. Grâce au progrès de la recherche, le traitement s'est enrichi par l'apport de la chimiothérapie, la radiothérapie « moderne » et l'hormonothérapie puis par les thérapies ciblées et actuellement par de l'immunothérapie.

Ces avancées scientifiques ont permis d'augmenter de façon considérable la survie des patients atteints de cancer dans tous les pays mais particulièrement ceux où l'accès aux soins est aisé (56). La survie à 5 ans pour le cancer du sein ne cesse d'augmenter et est estimée à 90,2% aux États-Unis, tous stades confondus (57).

En Belgique, il y a eu près de 70.000 nouveaux diagnostics de cancer en 2018<sup>4</sup>.

Parallèlement aux avancées scientifiques, la prise en charge des patients s'est énormément améliorée grâce aux équipes multidisciplinaires. Les chirurgiens, oncologues, radiologues, radiothérapeutes, anesthésistes, anatomo-pathologistes se réunissent pour discuter du traitement adéquat.

D'autres professionnels de la santé comme les infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, membres des comités d'éthique, représentants de cultes interviennent également pour une prise en charge globale et personnalisée. La famille peut également être impliquée dans le processus de soin pour aider le patient mais également être aidée elle-même (58).

Les équipes soignantes vont particulièrement s'intéresser à l'anxiété qui est définie comme « un trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité »<sup>5</sup>.

Dans la population générale, la prévalence de l'anxiété est très variable. Une revue systématique réalisée en 2013 a récolté les résultats de 87 études provenant de 44 pays et il en ressort une prévalence de 2,4% à 29,8%. La perception de l'anxiété va dépendre du sexe, de l'âge, de la culture, la situation économique...(59).

Être atteint du cancer est très anxiogène. Une méta-analyse a démontré que 30 à 40 % des patients atteints de cancer souffrent de troubles de l'humeur dont l'anxiété (60) et le niveau d'anxiété varie considérablement selon le type de cancer, le sexe (plus important pour les femmes) et l'âge (61).

L'anxiété a un impact sur la qualité de vie qui est moindre chez les patients anxieux. L'anxiété va provoquer une accélération de la fréquence cardiaque et respiratoire, une augmentation de la tension artérielle, des tremblements, de la sudation, des tensions musculaires, une sensation de perte de contrôle, d'impuissance et de crainte (62).

Le niveau de détresse est variable, certains patients ont une détresse extrême, pour d'autres, elle sera plus modérée. Cela varie en fonction du type de cancer, de sa progression, du traitement qui va être instauré...(63). Cependant, le niveau de détresse est particulièrement élevé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une prévalence de 26% (64) notamment car ce cancer est vécu comme une expérience traumatisante et anxiogène (65).

---

<sup>4</sup> [https://kankerregister.org/Statistiques\\_tableaux%20annuelle](https://kankerregister.org/Statistiques_tableaux%20annuelle)

<sup>5</sup> <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anxi%C3%A9t%C3%A9/4369#definition>

Cette anxiété est liée aux effets biologiques de la maladie, aux effets secondaires des médicaments, de la douleur, de la peur de la mort, des conséquences financières consécutives à la maladie. Elle est encore plus marquée chez les jeunes patientes qui ont pronostic plus sombre, avec un dessein d'enfants, ce qui aggrave la détresse psychologique (66).

Non détectée, la détresse mentale et l'anxiété des patients cancéreux, en particulier dans le cancer du sein, va avoir des répercussions sur l'évolution de la maladie, son pronostic, la qualité de vie des patientes avec un risque que ce mal-être s'installe de manière chronique (64, 67).

L'anxiété et la détresse des patientes ne sont pas toujours exprimées, parler de ses émotions peut être difficile surtout lorsque le timing des consultations est serré pour le personnel des soins de santé. Utiliser un outil pour évaluer l'anxiété va permettre d'identifier les patientes angoissées et il en existe plusieurs : le NCCNDT (Comprehensive Cancer Network), le HADS (Hospital Anxiety and Depressive Scale), le Beck Depression Inventory (BDI-II) et le State subscale of State Trait Anxiety Inventory (STAI-S.).

Les 2 principaux tests sont le NCCNDT et le HADS. Mitchells a démontré en 2010 que pour l'anxiété, les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient de 61% et 92% pour le NCCNT et de 92% et 61% pour le HADS (68, 69).

Une méta-analyse sur 42 études et qui regroupait 808 patientes entre 1997 et 2013 a montré que les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient les mêmes entre ces 2 tests lorsque la valeur seuil pour le NCCNT était 4 (55).

Dans notre étude, l'outil utilisé est le NCCNDT. Ce thermomètre de détresse couramment utilisé a confirmé son efficacité et il offre la possibilité de signaler le niveau de détresse global et des problèmes plus spécifiques (64).

C'est un outil simple, les patientes doivent d'abord entourer le chiffre qui correspond à leur niveau de détresse : minimum à 0 et maximum à 10. Ensuite, elles doivent mentionner si elles ont rencontré différents problèmes énumérés sur une page durant la semaine écoulée : problèmes pratiques, physiques, émotionnels, familiaux, spirituels...Il est ainsi plus aisé de cibler les causes de la détresse et d'agir en fonction.

Identifier et évaluer l'anxiété des patientes oncologiques va permettre de diminuer la douleur car il existe une relation entre les deux (70). La gestion du stress va profiter à la patiente mais aussi à la famille et aux soignants (71).

L'anxiété débute dès l'annonce du diagnostic et se poursuit durant tout le parcours de la prise en charge et du traitement. Un des buts de cette étude est de l'évaluer depuis le jour de l'intervention chirurgicale dans les 3 groupes définis : AG, AGVR et HYP ainsi qu'au J1 et J8. -Au **J0**, Les résultats de notre étude montrent que 100 % des patientes (n=270) ont une anxiété élevée avec un score de 9 au J0. Toutes les patientes sont anxieuses avant d'être opérées et il n'y a aucune différence statistique entre les 3 groupes de patientes. L'angoisse est liée au cancer, à l'intervention chirurgicale, à l'impact de cette chirurgie sur l'intégrité physique, les complications liées à l'intervention, la peur de l'inconnu.

L'anesthésie générale est aussi une source d'inquiétude, les patients craignent de ne pas se réveiller après l'intervention et près de la moitié ont peur de ne pas s'endormir complètement au cours de l'anesthésie (72-74).

Or cette anxiété pré-opératoire va avoir des conséquences péjoratives en post-opératoire et à plus long terme. Afin de réduire l'anxiété, il existe de multiples moyens comme la musicothérapie (75, 76), la consultation chez le psychologue avant l'intervention (77), l'exercice physique (78), la prise de gabapentin (79) habituellement utilisée en post-opératoire. Une intervention hypnotique pré-opératoire peut être bénéfique lors de l'intervention chirurgicale. Elle peut déjà être réalisée lors de la biopsie mammaire (80) et ainsi rendre la procédure moins anxiogène, moins douloureuse et plus confortable pour la patiente et le médecin. Les effets bénéfiques de l'hypnose seront utilisés par la patiente pour d'autres examens stressants mais aussi pour préparer la patiente à l'intervention chirurgicale et à l'anesthésie (66, 80, 81).

-Au **J1** l'anxiété des patientes reste présente mais il existe une différence statistiquement significative ( $p\text{-value} = 8e^{-14}$ ) entre le groupe sous HYP et les 2 autres groupes AG + AGVR. En effet, dans le groupe HYP, 60 % des patientes gardent une anxiété élevée contre 100 % pour le groupe sous AG et 98 % pour les patientes sous AGVR. Il s'agit d'une différence statistiquement significative :

***Comment expliquer les effets bénéfiques de l'hypnose sur l'anxiété des patientes au J1 ?***

Une des hypothèses est que l'hypnose est vécue comme une expérience agréable, calme, détendue, confortable. Les bénéfices des suggestions post-hypnotiques vont se faire sentir immédiatement, en post-opératoire et même à long terme (19).

La diminution de l'anxiété peut aussi être expliquée par l'absence des effets secondaires liés à l'anesthésie générale comme les nausées, les vomissements et la fatigue, sources d'anxiété en post-opératoire (20, 66, 82).

La douleur et l'anxiété sont extrêmement liées. La douleur peut provoquer de l'anxiété et l'anxiété peut exacerber la douleur, ce qui va nécessiter des besoins en analgésiques plus importants (83). Le fait de diminuer la douleur pour diminuer l'anxiété et vice versa grâce à l'hypnose fait l'objet de nombreuses études (66). Bruce a démontré en 2012 que les douleurs post-chirurgicales immédiates et à long terme après une chirurgie mammaire variaient en fonction de l'état psychologique des patientes. Les patientes plus stables émotionnellement, plus optimistes avaient un seuil de douleur plus élevé quel que soit le type de chirurgie mammaire (84). Cet état de bien-être est accessible par l'hypnose.

Une méta-analyse en 2008 incluant 26 articles et 2342 participants montrait que l'hypnose avait un effet bénéfique sur la détresse émotionnelle des patients qui devaient subir une procédure douloureuse (85).

En post-opératoire, Lacroix et al. ont montré que l'hypnose permet de réduire non seulement l'anxiété mais aussi la consommation d'analgésiques, la durée d'hospitalisation, l'asthénie, les lymphocèles et les effets secondaires liés aux traitements adjuvants (66).

La gestion de la douleur a aussi des effets à long terme. Page a montré en 2001 chez le rat que la prise en charge de la douleur péri-opératoire permettait une résistance de l'hôte contre les métastases (86).

-Dans notre étude, au **J8** les scores d'anxiété augmentent dans les 3 groupes.

Ce niveau d'anxiété élevé est expliqué car il concorde avec la consultation multidisciplinaire. Les patientes reçoivent ce jour les résultats des prélèvements lors de la chirurgie, le plan de traitement éventuel et l'attente génère beaucoup de stress.

## 4.2 Les marqueurs inflammatoires NLR et CRP

Il est bien connu que les réponses inflammatoires systémiques jouent un rôle important dans la progression des cancers. La relation entre l'inflammation et le cancer n'est pas nouvelle, en 1863, Virchow a émis l'hypothèse que l'origine du cancer se situait au niveau des sites d'inflammation chronique (87).

L'environnement inflammatoire est propice au développement du processus néoplasique en stimulant la prolifération tumorale et ainsi, avoir un impact sur la survie des patients.

Ces paramètres inflammatoires vont être évalués par le NLR et la CRP, cette dernière a l'avantage d'être moins coûteuse. Ils vont être des biomarqueurs pronostiques fiables notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (88).

Un ***NLR*** augmenté serait associé à une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence comme rapporté dans une revue de la littérature publiée en 2017 qui portait sur 15 études et 8563 patientes (89). Il serait un marqueur pronostique fiable et facile en oncologie mammaire(90).

D'après une publication de 2020, la persistance d'un NLR augmenté après le traitement initial du cancer du sein serait un marqueur de risque de métastases tardives (91). Dans le même ordre d'idées, une étude rétrospective en 2020 incluant 496 patientes traitées pour un cancer du sein, a montré que celles qui avaient un NLR élevé en fin de traitement avaient un risque significativement plus élevé de faire une récurrence et de développer une maladie métastatique (92).

Récemment, une méta-analyse sur 21 études réalisée en 2018 montrait que la survie globale était diminuée chez les patientes avec un cancer du sein lorsque le NLR était plus élevé. Le taux élevé de NLR pouvait également prédire du mauvais pronostic de la maladie (93).

La valeur seuil du NLR pour prédire de la survie des patientes avec un cancer du sein était 2.06 (88) et de 2.2 dans un article publié par Zhou en 2020 sur une étude rétrospective de 906 patientes (94).

D'autres facteurs "classiques" doivent aussi entrer en ligne de compte comme le montre la méta-analyse de Pan H. en 2017 (88 essais et 62.923 patientes), le risque de récurrences à distance est fortement corrélé au statut TNM et au grade de la tumeur au départ avec un risque allant de 10 à 41 % de récurrences (95).

La ***CRP*** est une protéine de la phase inflammatoire aiguë produite par les hépatocytes sous l'effet des cytokines inflammatoires qui induisent une prolifération tumorale. Ceci a été démontré pour le cancer colorectal, œsophagien, hépatique. La CRP est aussi un indicateur pronostic défavorable pour les patientes atteintes d'un cancer du sein (88).

Pour la CRP, le lien avec le risque de cancer du sein est controversé dans la littérature en raison du caractère rétrospectif des nombreuses études. Cependant, une méta-analyse publiée en 2015 reprenant 12 études prospectives avec 3522 cancers du sein et 9 études prospectives avec 2516 cancer du sein en post-ménopause montrait une association entre la valeur de la CRP et le risque de cancer du sein. En effet, ce risque était augmenté de 7% lorsque la CRP doublait et de 6 % en post-ménopause (96).

Une autre méta-analyse en 2013 portant sur des études prospectives allait dans le même sens. Elle regroupait 11 études avec 11.459 cas de cancers et a démontré qu'il y avait une corrélation

entre des niveaux élevés de CRP et le risque de développer tout type de cancer (même les cancers mammaires), la CRP interviendrait bien dans la carcinogénèse (97). Elle était même associée à un mauvais pronostic pour le cancer naso-pharyngien, hépatocellulaire, pancréatique, colorectal, urothélial et prostatique (98).

L'étude de Frydenberg en 2016 a montré chez des patientes avec un cancer mammaire que l'agressivité de la tumeur était liée à des valeurs de CRP élevées au moment du diagnostic alors que celles qui avaient des valeurs de CRP plus basses développaient des tumeurs moins agressives avec des récepteurs hormonaux positifs.

La CRP doit toutefois aussi être corrélée à d'autres paramètres: patiente en pré ou post-ménopause, l'obésité, le tabac, la sédentarité, la prise d'hormones de substitution (99).

La recherche a permis de découvrir que l'inflammation joue un rôle majeur dans le développement des cancers. C'est pour cela que nous avons décidé d'analyser ce critère dans notre étude.

-Au **J0** et au **J8**, les moyennes des NLR et de la CRP ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes d'anesthésies, les p-values restent supérieures à 0.05. Cela signifie que notre population est homogène avec le même niveau d'inflammation avant d'être opérée

-Au **J1** le bras qui a opté pour l'hypno-analgésie a un NLR et une CRP plus bas avec une **différence significative** par rapport aux 2 autres groupes.

*Ces résultats montrent les effets de l'hypno-analgésie sur les marqueurs inflammatoires.*

Cependant, certains bénéfices de l'hypno-analgésie sur l'inflammation et l'immunité pourraient être attribués aux modalités opératoires. En effet, lors de la chirurgie oncologique mammaire avec hypno-analgésie, toutes les patientes ont une anesthésie locale réalisée par le chirurgien qui injecte de la lidocaïne et de la lévobupivacaïne et reçoivent un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) au J0.

Dans cette étude, afin d'éviter les biais liés à cette procédure, toutes les patientes (n=270) ont eu une anesthésie locale et ont reçu un AINS au J0.

L'anesthésie locale exerce des effets sur l'immunité, son rôle sera développé dans le paragraphe suivant. L'utilisation des AINS aura un impact sur l'inflammation et sur la progression carcinologique à long terme.

L'inflammation est une réponse au geste chirurgical et limiter la réponse inflammatoire pourrait diminuer le risque de cancer.

Lorsqu'il y a une agression tissulaire lors de la chirurgie, des signaux chimiques initient une réponse de l'hôte pour « guérir » le tissu atteint. Il va y avoir une activation des leucocytes : neutrophiles, monocytes, éosinophiles mais aussi des mastocytes pour constituer un échafaudage sur la matrice extra-cellulaire (87). L'utilisation d'AINS pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation.

Les AINS vont également avoir des effets à long terme en oncologie. Ils inhibent la production de prostaglandines et de cyclooxygénase qui interviendraient comme une chimio-prévention dans le cancer du sein. In vitro, il a été démontré que les cancers mammaires produisaient une plus grande quantité de prostaglandines que les cellules mammaires normales (100).

Une méta-analyse en 2015 démontrait l'effet protecteur des AINS sur le cancer du sein. Elle portait sur 49 publications et concluait à une réduction du risque de cancer invasif mammaire de 20 % et en particulier avec l'aspirine (101).

En 2018, une étude qui incluait 140.981 femmes dont 7 % utilisaient régulièrement des AINS et suivies pendant 13 ans a montré qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'utilisation d'AINS et le risque de cancer du sein globalement. Toutefois, l'utilisation régulière d'AINS était associée à un risque plus faible de cancer mammaire invasif chez les patientes sous traitement hormonal substitutif (102).

Une méta-analyse publiée en 2011 portant sur 33 études de 1966 à 2011 montrait que l'utilisation journalière d'aspirine pouvait être associée à une réduction du risque de cancer du sein (100).

Une étude randomisée publiée dans le Lancet en 2011 a comparé la survie des patients atteints d'un cancer. Elle incluait 25.000 patients suivis pendant 4 ans ou plus. La moitié recevait de l'aspirine et l'autre un placebo. Les résultats ont montré que le groupe sous aspirine avait une mortalité significativement diminuée par rapport au groupe placebo (103).

En ce qui concerne les patientes mutées BRCA et PKI3CA, il existerait un effet bénéfique des AINS en particulier de l'aspirine à 325 mg/j (104).

En dehors du cancer mammaire, il a été démontré que les patients qui utilisent des AINS à long terme ont un risque diminué de 40 à 50 % de développer un cancer du côlon (87).

Dans une étude rétrospective en 2013, l'utilisation de kétorolac à 30 mg chez des patients de plus de 60 kilos en per-opératoire ou du diclofénac 75 mg en début et fin de chirurgie démontrait que les valeurs du NLR pré-opératoire prédisaient la récurrence et la mortalité des patients dans le cancer du poumon, du sein, des reins. Pour les patientes opérées d'un cancer du sein, l'administration per-opératoire d'AINS (kétorolac ou diclofénac) montre que la survie sans récurrence est plus longue. Les AINS pourraient avoir un effet sur la dissémination tumorale pendant la chirurgie, ils inhiberaient la libération des cellules tumorales pendant la chirurgie(105).

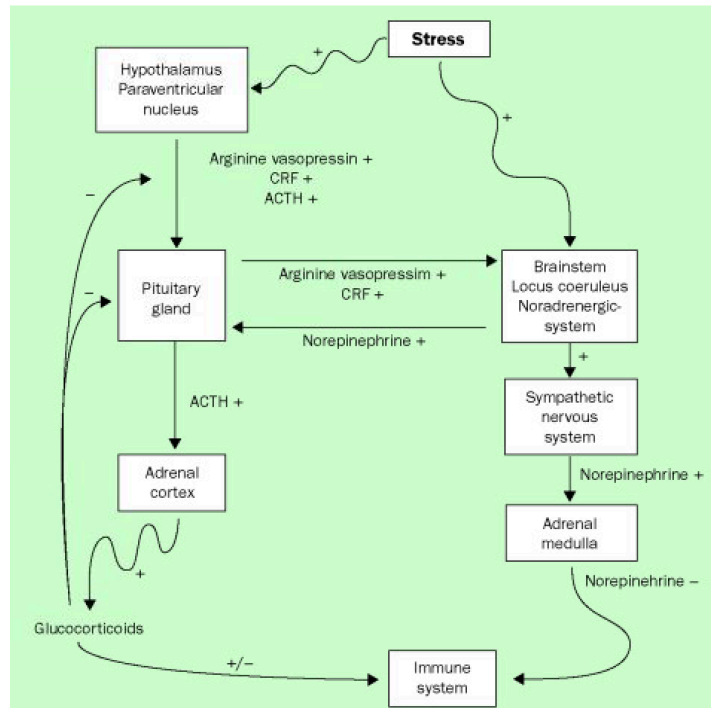
### 4.3 Le système immunitaire

Les liens entre l'état psychologique et physiologique d'un patient vont avoir un effet sur l'immunité et la progression du cancer par le biais de la psycho-neuro-immunologie.

Les patientes opérées d'un cancer du sein ont non seulement un stress psychologique mais aussi un stress exogène lié à la chirurgie et l'anesthésie.

Le stress psychologique va perturber la communication entre le SNC et le système immunitaire qui se fait normalement par l'intermédiaire de messagers chimiques sécrétés par les cellules nerveuses, les organes endocriniens et les cellules immunitaires.

Il va y avoir une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système sympathique avec pour conséquence une altération de la réponse immunitaire (fig.6.1) (106)



Le stress va entraîner une augmentation des glucocorticoïdes et de l'épinéphrine (catécholamines) qui ont des effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes, monocytes, macrophages, cytokines. Les auteurs ont démontré que sur le modèle animal, des souris exposées au stress présentaient une réduction des NK, de l'interleukine 2, de l'interféron, elles développaient plus précocement des cancers et avaient une survie diminuée. Chez l'homme, le stress entraîne une leucocytose, une réduction des NK, des lymphocytes, de l'interféron  $\gamma$  et une production de cytokines, d'interleukine 1 et 6, du TNF  $\alpha$ . Ces modifications immunologiques expliqueraient le risque carcinogénique ou carcinologique et la progression de métastases (106).

Les NK sont particulièrement vulnérables en péri-opératoire et leur réduction expose les patients à un risque carcinologique (19).

Les effets du stress sur l'immunité ont été démontrés sur des étudiants anxieux avant des examens et qui avaient des taux de cortisol salivaire significativement plus élevés par activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils avaient d'autre part, une diminution des lymphocytes B circulants attestant des répercussions du stress sur la fonction immunitaire (107).

En dehors des facteurs endogènes dont le stress, il y a des causes exogènes comme la chirurgie, l'anesthésie et les analgésiques qui vont également perturber le système immunitaire.

Le geste chirurgical est associé à des concentrations élevées de catécholamines circulantes qui vont induire une immunosuppression qui va durer de quelques jours à quelques semaines. C'est un risque de complications et de progression tumorale.

La morphine et ses dérivés lors de l'anesthésie générale semblent également diminuer l'activité des cellules NK de même que tous les anesthésiques en dehors du propofol avec des conséquences sur les résultats oncologiques (108). Les anesthésiques volatiles et les opioïdes favorisent la prolifération des cellules cancéreuses et l'angiogénèse (109).

Le système immunitaire protège normalement contre le développement des tumeurs, cependant, le stress induit par la chirurgie et l'anesthésie générale contrecarrent les effets anti-

métastatiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du SN sympathique. Cela va permettre la dissémination des cellules cancéreuses en per-opératoire et le développement de métastases.(109)

### ***L'hypnose permettrait-elle de limiter l'immunosuppression ?***

Un des moyens utilisés pour montrer les effets de l'hypnose sur le système immunitaire est le dosage des anticorps. Ceux-ci vont réagir à l'agression de la chirurgie mammaire et de l'anesthésie générale par une réponse anti-inflammatoire. Une possibilité de quantifier cette réponse est le dosage d'IgA qui constitue 60% des immunoglobulines synthétisées par l'organisme et qui se manifeste essentiellement au niveau des muqueuses et des glandes exocrines (salives, larmes, sécrétions digestives, bronchiques, génitales et dans le lait maternel). Ces IgA constituent notre première ligne de défense et la réponse inflammatoire à l'agression sera évaluée en dosant les IgA salivaires, technique simple, non invasive, peu coûteuse.

Le dosage des IgAs serait un indicateur sensible de la fonction immunitaire et habituellement, les IgAs diminuent chez les patients cancéreux. Ce dosage peut également se justifier par le fait que le taux de ces immunoglobulines n'est pas modifié par les traitements de chimiothérapie (110).

Un des objectifs de ce travail était de démontrer un éventuel impact de l'hypnose sur la sécrétion des IgAs. Le stress chirurgical est responsable d'une immunosuppression et dès lors, l'utilisation de l'hypnose pourrait avoir un intérêt pour la limiter.

Dans notre étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le dosage des IgAs dans le groupe HYP par rapport aux 2 autres groupes tant au J0 qu'au J8.

Nos résultats sont discordants avec l'étude de Minowa en 2014 qui a démontré les effets de l'auto-hypnose sur les IgAs en oncologie mammaire (avant l'intervention, 3 et 7 jours après). Les auteurs ont observé qu'il y avait une augmentation significative des IgAs 1 semaine après l'intervention (toutes les patientes dans cette étude ont eu une anesthésie générale) (47).

Une des hypothèses qui expliquerait l'absence de différence entre les groupes dans notre étude serait que le prélèvement effectué au J8 est peut-être trop précoce : on pourrait vraisemblablement observer une augmentation des IgAs dans le groupe AG en fonction d'une stimulation secondaire liée à l'intubation ou au masque laryngé qui augmenterait l'irritation et l'inflammation.

D'autre part, l'absence d'augmentation des IgAs dans le groupe HYP est sans doute à mettre en rapport avec la réduction de l'inflammation au J1 comme démontré dans le paragraphe précédent.

Il y a quelques publications qui affirment que le stress et la détresse maternelle en période post-natale entraîneraient une diminution des IgAs salivaires chez le nourrisson. Il y aurait une corrélation entre l'état psychique de la mère et la modification du système immunitaire du nourrisson (111). Il n'y aurait par contre pas d'évidence de corrélation entre le stress pré-natal et l'immunité du nourrisson (112).

Comme pour le système inflammatoire, les bénéfices de l'hypno-analgésie (même s'ils ne sont pas démontrés dans nos résultats), pourraient être attribués à l'anesthésie locale de lidocaïne et de lévobupivacaïne réalisée par le chirurgien. Dans notre étude, afin d'éviter les biais liés à

cette procédure, toutes les patientes (n=270) ont eu une anesthésie locale le jour de l'intervention.

Or, il a été démontré que l'anesthésie locale jouerait également un rôle dans l'immunité et dans la carcinogénèse. In vitro, la lidocaïne diminuerait la prolifération tumorale dans certains cancers (poumon, cancer de la langue, hépatocytes, cancer du sein) (113).

Dans le modèle animal, la lidocaïne inhiberait la croissance tumorale sur des souris porteuses de mélanomes par apoptose des cellules endothéliales et modulerait également l'inflammation en réduisant les cytokines pro-inflammatoires.

Il existe une association entre l'utilisation d'opioïdes lors de la chirurgie du cancer et un risque accru de récurrences. Faire une anesthésie sans opioïdes et administrer des analgésiques en pré, per et post-opératoire permettrait de prolonger la survie des patients sans maladie. L'utilisation du propofol comme hypnotique et une analgésie avec lidocaïne, des bêta bloquants, des AINS, serait une alternative pour limiter la récurrence tumorale après la chirurgie.

Le propofol en outre ne diminuerait pas l'activité des NK et il inhiberait l'angiogénèse tumorale. Il a aussi été démontré que l'utilisation d'une anesthésie locale et loco-régionale (ce qui nécessite moins d'opioïdes) permettrait de prévenir la récurrence de cancer en limitant l'inflammation, l'immunosuppression et l'angiogénèse (113).

Xiao a prouvé dans son étude en 2018 que des patientes opérées d'un cancer du sein avec une anesthésie régionale sous la forme d'un bloc para-vertébral avaient une survie sans récurrence plus longue (114). Il se pourrait que les anesthésiques locaux aient un effet direct sur les cellules tumorales en empêchant leur circulation et le risque de métastases (108).

Cependant, les résultats d'une étude incluant des patientes opérées pour un cancer du sein ne démontraient pas l'effet bénéfique de l'anesthésie locale sur la récurrence de cancer. En effet, entre 2007 et 2018, 1043 patientes ont été opérées sous anesthésie-analgésie régionale (bloc para-vertébral et propofol) et 1043 ont eu une anesthésie générale (volatile par sévoflurane). Le taux de récurrence tumorale était semblable dans les 2 groupes à 10% (115).

#### 4.4 Les endocannabinoïdes

Ce dernier volet est expérimental, il s'agit de tester l'action potentielle de l'hypnose sur la sécrétion des eCB.

Les eCB constituent un système qui intervient dans les fonctions hémostatiques, physiologiques ainsi que dans la modulation de la sensation de la douleur et de l'inflammation. Sa dérégulation est associée à des maladies telles que des troubles neuro-dégénératifs, la sclérose en plaque, l'inflammation, la schizophrénie, l'épilepsie, les maladies cardio-vasculaires, l'obésité, le glaucome et les cancers. (116)

Les trois constituants du système eCB comprennent les molécules de signalisation, les récepteurs cannabinoïdes couplés aux protéines G et les enzymes impliqués dans la biosynthèse et l'inactivation des ligands (117). Les molécules sont dites « vraies » lorsqu'elles se lient aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, les autres molécules sont des composés apparentés aux eCB.

Il existe de nombreux ligands endogènes dont les principaux sont l'anandamide (N-arachidonyléthanolamide, AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG) synthétisés à partir de l'acide arachidonique. Leur synthèse se fera à la demande après stimulation de différents récepteurs qui conduira à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires au niveau des

neurones post-synaptiques. Contrairement aux neurotransmetteurs classiques, ces eCB ne seront pas stockées mais vont diffuser dès leur production.

Même s'il y a une similitude chimique entre les 2 principaux eCB (AEA et 2-AG), les voies de dégradation enzymatique sont distinctes, ce qui leur confère des rôles physiologiques et physiopathologiques différents. L'AEA sera dégradée par l'enzyme hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et la 2-AG par la monoacylglycérol lipase (MAGL) (118, 119).

L'affinité de ces 2 molécules est également différente sur les récepteurs, le 2-AG a une meilleure sélectivité et affinité pour le CB1 (120).

Ces ligands vont agir sur les récepteurs CB1 et CB2.

Les récepteurs CB1 sont présents essentiellement dans le système nerveux central (SNC), au niveau du cortex, des noyaux gris-centraux, de l'hippocampe, de l'amygdale et sont densément accumulés dans les circuits cérébraux frontaux limbiques.

Les récepteurs CB2 sont aussi présents dans le SNC mais sont largement localisés au niveau des cellules immunitaires comme les amygdales, la rate, le thymus, les macrophages, les lymphocytes T et B, les NK, les monocytes (121).

Il est donc possible en modulant les actions agonistes et antagonistes de ces récepteurs, d'avoir des effets sur les émotions et la douleur pour les CB1, des effets sur l'immunité (lymphocytes B, macrophages, monocytes, NK...) et anti-inflammatoires pour les CB2 (117).

Dans notre étude, le dosage des différentes eCB montre :

Qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative **pour les 2 principaux eCB, l'AEA et le 2-AG** au J0, J1 et J8.

Les dosages pour les **2-OG, 2-PG, OEA, DHEA** n'ont pas mis en lumière une différence significative entre les groupes HYP et AG avec des p-values qui restent supérieures à 0.05.

**Les molécules pour lesquelles des résultats significatifs ont été mis en évidence, sont le LEA (p-value = 0.05) et le DEA (p-value = 0.039) et uniquement au J8.**

Ces résultats montrent des effets de l'hypno-sédation sur 2 molécules du système endocannabinoïde au J8. Pouvoir le moduler présenterait un intérêt thérapeutique énorme pour de multiples conditions pathologiques comme la douleur, l'inflammation, le cancer mais actuellement, nous en sommes au stade de l'expérimentation.

Le système eCB est un système complexe qui est modulateur des fonctions physiologiques dans le SNC et le SN autonome, le système endocrinien, immunitaire, digestif, reproducteur et son altération sera responsable de nombreuses maladies. Sa modulation représente une stratégie thérapeutique pour les maladies neuro-végétatives, reproductives, inflammatoires, l'obésité, les cancers. En interférant sur les récepteurs et sur les enzymes inhibitrices, des stratégies thérapeutiques seront probablement possibles (122).

Plusieurs études ont montré que la régulation des enzymes de dégradation des eCB pouvait avoir des **effets anti-cancéreux** (117).

Laezza a montré dans un article publié en 2020 que l'activation des récepteurs CB1 et CB2 aurait un effet anti-prolifératif et pro-apoptotique en particulier l'AEA dans le cancer du poumon et que les eCB inhiberaient l'angiogenèse.

Ces effets seraient possibles en inhibant les enzymes de dégradation des eCB. En effet, des cancers étaient associés à une augmentation du taux de la FAAH et de la MAGL et les diminuer permettrait de ralentir la prolifération des cellules tumorales dans les cancers du côlon et de la prostate. Il y aurait également une augmentation de l'effet cytostatique des médicaments utilisés en chimiothérapie (116).

La modulation des récepteurs CB1 et CB2 aurait un effet sur l'activité anti-tumorale des eCB, ce qui constituerait des perspectives pour le traitement du cancer mais aussi être utilisés comme bio-marqueurs pronostiques (51).

Les eCB ont un intérêt pour leurs effets **sur la douleur**, l'immunité et l'inflammation.

Les effets analgésiques endogènes des eCB dépendent principalement des récepteurs CB1 et la recherche dans ce domaine a été faite essentiellement sur le modèle animal.

L'utilisation des inhibiteurs de la FAAH est particulièrement intéressante. Ces inhibiteurs enzymatiques permettraient d'augmenter les taux des eCB avec les effets analgésiques, anti-inflammatoires qui en découle et ce sont à la fois les récepteurs CB1 et CB2 qui seraient impliqués. La recherche sur des rongeurs a montré que l'inhibition de la MAGL s'accompagne d'une élévation du 2-AG qui est considéré comme le principal ligand eCB. Cependant, des études sont nécessaires car les inhibiteurs ne sont pas spécifiques au système eCB (123).

Aiello en 2020 a montré sur des souris que la suppression des gènes CB1 et CB2 est responsable d'un retard de cicatrisation de plaies cornéennes, ce qui démontre leur activité dans la néoangiogénèse et d'autre part, il y avait chez ces mêmes souris, une réduction de réponse à la douleur lors de l'activation de ces récepteurs (rôle dans l'anti-nociception) (121).

Dans un article en 2017, Barrie a démontré la participation active des eCB sur la physiopathologie des douleurs articulaires chez des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde. En effet, les principaux composants du système de signalisation des eCB (CB1, CB2 et FAAH) étaient exprimés de manière caractéristique dans la synoviale articulaire de ces patients.

Enfin, les eCB réguleraient également la réponse **immunitaire** au niveau inné (monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules NK, les éosinophiles,) et au niveau l'immunité acquise par les lymphocytes T et lymphocyte B. Ce sont surtout les récepteurs CB2 qui sont exprimés par les cellules du système immunitaire mais très peu d'études ont été réalisées sur le modèle animal.

Le système eCB serait en fait un système immuno-régulateur homéostatique plutôt qu'un système immunosuppresseur ou immunostimulant. Il pourrait exercer à la fois des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

Ainsi les récepteurs CB2 pourraient dans l'avenir représenter une nouvelle cible pharmacologique et les sélectionner de façon spécifique permettrait d'éviter les effets indésirables psychoactifs dépendant des récepteurs CB1 (119).

Il n'y a aucune étude qui montre les effets directs de l'hypnose sur le système eCB, toutefois, Maldonado et al en 2020 ont montré que le système eCB jouerait un rôle crucial dans la peur, l'anxiété et le stress. Il y aurait lors de ces états, une sur-activation au niveau des récepteurs cérébraux CB1 modulerait cette excitation (124).

A nouveau, sur le modèle animal, la perte des récepteurs au niveau cérébral rendraient les souris moins anxieuses (125). De même que l'inhibition de l'enzyme productrice de la 2-AG au niveau cérébral était responsable d'un comportement moins anxieux chez ces animaux (126).

Le système eCB est complexe surtout étudié dans le modèle animal (souris), ce qui n'est pas toujours reproductible chez l'homme et d'autre part, il y a de nombreuses études contradictoires. Il serait donc intéressant de réaliser une méta-analyse sur les nombreux travaux déjà réalisés avec un protocole rigoureux comme expliqué dans l'article de Solimen en 2019 et de poursuivre la recherche (127).

## 5 Conclusion

De nos jours, le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes et représente un véritable problème de santé publique. Les progrès thérapeutiques sont énormes et de nouvelles stratégies se développent pour réduire les effets secondaires liés aux traitements.

L'objectif de ce mémoire était de tenter d'expliquer les bénéfices de l'hypnose en chirurgie oncologique mammaire sur l'anxiété, le système inflammatoire, immunitaire et endocannabinoïde. Pour ce faire, nous avons comparé trois types d'anesthésie. Le premier type d'anesthésie est le mode classique et largement répandu : l'anesthésie générale. Le second type d'anesthésie est également l'anesthésie générale mais précédée d'une séance d'hypno-relaxation. Le troisième type d'anesthésie est l'hypno-analgésie.

Ces trois groupes ont eu un AINS la veille et une anesthésie locale le jour de l'intervention chirurgicale.

Nous avons pu constater que l'hypno-analgésie exerce un effet favorable sur l'anxiété des patientes opérées le jour de l'intervention avec pour conséquence possible, une diminution de la douleur, des nausées, de la fatigue.

Cette étude a également démontré que l'hypnose avait un effet favorable sur les réactions inflammatoires précoces liées à la chirurgie en mesurant des marqueurs fiables et peu coûteux comme le NLR et la CRP le jour de l'intervention. Ces effets peuvent aussi avoir des conséquences à long terme sur les récurrences de cancer, le développement de métastases et sur la survie des patientes.

Par contre, nous n'avons pas objectivé d'effets sur l'immunité par le dosage des IgAs. Il faudra probablement élargir la cohorte de patientes et réaliser des dosages plus tardifs après l'intervention afin d'évaluer la réponse immunitaire.

En ce qui concerne la réponse des eCB à l'hypnose, nos résultats montrent qu'il y aurait une réponse probable de ce système complexe pour au moins 2 molécules mais une cohorte plus large permettrait de mieux analyser la réponse à l'hypno-analgésie.

Il faudrait idéalement, afin d'augmenter le niveau de preuve scientifique, randomiser les patientes dans chaque groupe. Cependant, pour des raisons éthiques, il est difficile d'imposer à des patientes un type d'anesthésie comme hypno-analgésie et vice versa et les en priver si elles sont très motivées.

Il n'en demeure pas moins que la réduction de la toxicité de certains traitements est « succes story » pour l'hypno-analgésie et que ces bénéfices-là ne peuvent lui être ôtés.

## 6 Bibliographie

1. IARC. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. International Agency for Research on Cancer 2018.
2. [Available from: [https://kankerregister.org/Les chiffres du cancer](https://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer).
3. Berliere M. Cours Magistral MD22
4. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India. 2012;1479-501.
5. Les examens de dépistage du cancer du sein: Fondation contre le Cancer; 2018 [Available from: [https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/examens?gclid=EAlaIqobChMIhP-YsaPB4wIVlud3Ch1hDQwAEAAAYASAAEgJuhfD\\_BwE](https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/examens?gclid=EAlaIqobChMIhP-YsaPB4wIVlud3Ch1hDQwAEAAAYASAAEgJuhfD_BwE).
6. Dabrowska AM, Slotwinski R. The immune response to surgery and infection. Cent Eur J Immunol. 2014;39(4):532-7.
7. Cancer du sein- Traitements: Fondation contre le Cancer; 2018 [Available from: <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/traitements>.
8. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(11):1985-94.
9. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D, Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research G. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;380(9847):1075-81.
10. Ausset S, Auroy Y, Lambert E, Vest P, Plotton C, Rigal S, et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(2):158-64.
11. Barbagallo M, Casati A, Spadini E, Bertolizio G, Kepgang L, Tecchio T, et al. Early increases in cardiac troponin levels after major vascular surgery is associated with an increased frequency of delayed cardiac complications. J Clin Anesth. 2006;18(4):280-5.
12. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gurke L, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;42(10):1767-76.
13. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? Can J Anaesth. 2016;63(2):184-92.
14. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108(1):18-30.
15. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg. 2005;100(1):4-10.
16. Ahmad M, Patel JN, Vipparthy SC, Divecha C, Barzallo PX, Kim M, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Cost and Outcome Analysis. Cureus. 2019;11(6):e4812.
17. Frohlich GM, Lansky AJ, Webb J, Roffi M, Toggweiler S, Reinthaler M, et al. Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVI)--systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2014;12:41.
18. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel D. Advancing research and practice: the revised APA Division 30 definition of hypnosis. Int J Clin Exp Hypn. 2015;63(1):1-9.

19. Potie A, Roelants F, Pospiech A, Momeni M, Watremez C. Hypnosis in the Perioperative Management of Breast Cancer Surgery: Clinical Benefits and Potential Implications. *Anesthesiol Res Pract.* 2016;2016:2942416.
20. Berliere M, Roelants F, Watremez C, Docquier MA, Piette N, Lamerant S, et al. The advantages of hypnosis intervention on breast cancer surgery and adjuvant therapy. *Breast.* 2018;37:114-8.
21. Dillworth T, Mendoza ME, Jensen MP. Neurophysiology of pain and hypnosis for chronic pain. *Transl Behav Med.* 2012;2(1):65-72.
22. Vanhauzenhuysse A, Boveroux P, Boly M, Schnakers C, Bruno MA, Kirsch M, et al. [Hypnosis and pain perception]. *Rev Med Liege.* 2008;63(5-6):424-8.
23. Carlson LE, Toivonen K, Flynn M, Deleemans J, Piedalue KA, Tolsdorf E, et al. The Role of Hypnosis in Cancer Care. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(12):93.
24. Oyama H, Ohsuga M, Tatsuno Y, Katsumata N. Evaluation of the psycho-oncological effectiveness of the bedside wellness system. *Cyberpsychol Behav.* 1999;2(1):81-4.
25. Schneider SM, Ellis M, Coombs WT, Shonkwiler EL, Folsom LC. Virtual reality intervention for older women with breast cancer. *Cyberpsychol Behav.* 2003;6(3):301-7.
26. Chirico A, Lucidi F, De Laurentiis M, Milanese C, Napoli A, Giordano A. Virtual Reality in Health System: Beyond Entertainment. A Mini-Review on the Efficacy of VR During Cancer Treatment. *J Cell Physiol.* 2016;231(2):275-87.
27. Dumoulin S, Bouchard S, Ellis J, Lavoie KL, Vezina MP, Charbonneau P, et al. A Randomized Controlled Trial of the Use of Virtual Reality for Needle-Related Procedures in Children and Adolescents in the Emergency Department. *Games Health J.* 2019.
28. Sharar SR, Miller W, Teeley A, Soltani M, Hoffman HG, Jensen MP, et al. Applications of virtual reality for pain management in burn-injured patients. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(11):1667-74.
29. Ma D, Serbin LA, Stack DM. Children's anxiety symptoms and salivary immunoglobulin A: A mutual regulatory system? *Dev Psychobiol.* 2018;60(2):202-15.
30. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM, Nixon RDV. The additive benefit of hypnosis and cognitive-behavioral therapy in treating acute stress disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2005;73(2):334-40.
31. Gregoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuysse A, Charland-Verville V, Jerusalem G, Bragard I. Randomized controlled trial of an 8-week intervention combining self-care and hypnosis for post-treatment cancer patients: study protocol. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1113.
32. Gregoire C, Nicolas H, Bragard I, Delevallez F, Merckaert I, Razavi D, et al. Efficacy of a hypnosis-based intervention to improve well-being during cancer: a comparison between prostate and breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2018;18(1):677.
33. Cramer H, Lauche R, Paul A, Langhorst J, Kummel S, Dobos GJ. Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(1):5-15.
34. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol.* 2010;6(1):149-63.
35. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):218-30.
36. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2019;44:33-8.

37. Dolan RD, Laird BJA, Horgan PG, McMillan DC. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:130-7.
38. Liu X, Qu JK, Zhang J, Yan Y, Zhao XX, Wang JZ, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8101.
39. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015;5:502-7.
40. Han Y, Mao F, Wu Y, Fu X, Zhu X, Zhou S, et al. Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2011;26(4):209-15.
41. Ogez D, Roelants F, Watremez C. L'hypnose médicale : Un plus dans l'accompagnement du patient porteur d'un cancer. Broché ed2016.
42. Wyrofsky RR, Reyes BAS, Zhang X-Y, Bhatnagar S, Kirby LG, Van Bockstaele EJ. Endocannabinoids, stress signaling, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Neurobiology of stress*. 2019;11:100176-.
43. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(1):30-6.
44. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG, Stefanski V, Shakhar K. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation*. 2000;8(3):154-64.
45. Gruzelier J, Smith F, Nagy A, Henderson D. Cellular and humoral immunity, mood and exam stress: the influences of self-hypnosis and personality predictors. *Int J Psychophysiol*. 2001;42(1):55-71.
46. Engeland CG, Hugo FN, Hilgert JB, Nascimento GG, Junges R, Lim HJ, et al. Psychological distress and salivary secretory immunity. *Brain Behav Immun*. 2016;52:11-7.
47. Minowa C, Koitabashi K. The effect of autogenic training on salivary immunoglobulin A in surgical patients with breast cancer: a randomized pilot trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2014;20(4):193-6.
48. Lambert M, Couture-Lalande ME, Brennan K, Basic A, Lebel S, Bielajew C. Salivary secretory immunoglobulin A reactivity: a comparison to cortisol and alpha-amylase patterns in the same breast cancer survivors. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(3):191-201.
49. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Medecine/Sciences*. 2004;20:45-53.
50. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0022.
51. Moreno E, Cavic M, Krivokuca A, Casadó V, Canela E. The Endocannabinoid System as a Target in Cancer Diseases: Are We There Yet? *Front Pharmacol*. 2019;10:339.
52. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462.
53. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(21):12198-203.
54. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Res*. 2008;68(2):339-42.
55. Ma X, Zhang J, Zhong W, Shu C, Wang F, Wen J, et al. The diagnostic role of a short screening tool--the distress thermometer: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1741-55.

56. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
57. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
58. Hobbs GS, Landrum MB, Arora NK, Ganz PA, van Ryn M, Weeks JC, et al. The role of families in decisions regarding cancer treatments. *Cancer*. 2015;121(7):1079-87.
59. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013;43(5):897-910.
60. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):160-74.
61. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord*. 2012;141(2-3):343-51.
62. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3137-48.
63. Herschbach P, Britzelmeir I, Dinkel A, Giesler JM, Herkommer K, Nest A, et al. Distress in cancer patients: Who are the main groups at risk? *Psychooncology*. 2020;29(4):703-10.
64. Ludwigson A, Huynh V, Bronsert M, Sloan K, Murphy C, Christian N, et al. A screening tool identifies high distress in newly diagnosed breast cancer patients. *Surgery*. 2020;168(5):935-41.
65. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(6):1661-9.
66. Lacroix C, Duhoux FP, Bettendorff J, Watremez C, Roelants F, Docquier MA, et al. Impact of Perioperative Hypnosis on Postmastectomy Chronic Pain: Preliminary Results. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419869494.
67. Granek L, Nakash O, Ariad S, Shapira S, Ben-David M. Oncologists' identification of mental health distress in cancer patients: Strategies and barriers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(3):e12835.
68. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psychooncology*. 2010;19(2):125-33.
69. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Park B, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part II. What is the optimal combination of Emotion Thermometers? *Psychooncology*. 2010;19(2):134-40.
70. Baker TA, Krok-Schoen JL, McMillan SC. Identifying factors of psychological distress on the experience of pain and symptom management among cancer patients. *BMC Psychol*. 2016;4(1):52.
71. Yang M, Ma F, Lan B, Cai J, Sun X, Xu B. Validity of distress thermometer for screening of anxiety and depression in family caregivers of Chinese breast cancer patients receiving postoperative chemotherapy. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(4):476-84.

72. Chan JJI, Yeam CT, Kee HM, Tan CW, Sultana R, Sia ATH, et al. The use of pre-operative virtual reality to reduce anxiety in women undergoing gynecological surgeries: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):261.
73. McCleane GJ, Cooper R. The nature of pre-operative anxiety. *Anaesthesia.* 1990;45(2):153-5.
74. Klawns JM, Roizen MF. Current understanding of patients' attitudes toward and preparation for anesthesia: a review. *Anesth Analg.* 1996;83(6):1314-21.
75. Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):Cd006908.
76. Ortega A, Gauna F, Munoz D, Oberreuter G, Breinbauer HA, Carrasco L. Music Therapy for Pain and Anxiety Management in Nasal Bone Fracture Reduction: Randomized Controlled Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(4):613-9.
77. Marinelli V, Danzi OP, Mazzi MA, Secchettin E, Tuveri M, Bonamini D, et al. PREPARE: PreOperative Anxiety REduction. One-Year Feasibility RCT on a Brief Psychological Intervention for Pancreatic Cancer Patients Prior to Major Surgery. *Front Psychol.* 2020;11:362.
78. Minnella EM, Ferreira V, Awasthi R, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Effect of two different pre-operative exercise training regimens before colorectal surgery on functional capacity: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(11):969-78.
79. Clarke H, Kirkham KR, Orser BA, Katznelson R, Mitsakakis N, Ko R, et al. Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: a blinded randomized placebo-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2013;60(5):432-43.
80. Schnur JB, Bovbjerg DH, David D, Tatrow K, Goldfarb AB, Silverstein JH, et al. Hypnosis decreases presurgical distress in excisional breast biopsy patients. *Anesth Analg.* 2008;106(2):440-4, table of contents.
81. Montgomery GH, Weltz CR, Seltz M, Bovbjerg DH. Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn.* 2002;50(1):17-32.
82. Enqvist B, Björklund C, Engman M, Jakobsson J. Preoperative hypnosis reduces postoperative vomiting after surgery of the breasts. A prospective, randomized and blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(8):1028-32.
83. Sipilä R, Hintsa T, Lipsanen J, Tasmuth T, Estlander AM, Kalso E. The relationship between anger regulation, mood, pain, and pain-related disability in women treated for breast cancer. *Psychooncology.* 2019;28(10):2002-8.
84. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, et al. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(6):937-46.
85. Schnur JB, Kafer I, Marcus C, Montgomery GH. HYPNOSIS TO MANAGE DISTRESS RELATED TO MEDICAL PROCEDURES: A META-ANALYSIS. *Contemp Hypn.* 2008;25(3-4):114-28.
86. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90(1-2):191-9.
87. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
88. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, Kubo N, Hiroshige S, Yano T. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177137.
89. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):2.

90. Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5567-75.
91. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, Lee HS, Kwag SJ, Park JH, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1206.
92. Moon G, Noh H, Cho IJ, Lee JI, Han A. Prediction of late recurrence in patients with breast cancer: elevated neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) at 5 years after diagnosis and late recurrence. *Breast Cancer.* 2020;27(1):54-61.
93. Duan J, Pan L, Yang M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13340.
94. Cao X, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Sun Q. Combination of preoperative fibrinogen concentration and neutrophil-to-lymphocyte ratio for prediction of the prognosis of patients with resectable breast cancer. *Oncol Lett.* 2020;20(5):200.
95. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
96. Chan DS, Bandera EV, Greenwood DC, Norat T. Circulating C-Reactive Protein and Breast Cancer Risk-Systematic Literature Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1439-49.
97. Guo YZ, Pan L, Du CJ, Ren DQ, Xie XM. Association between C-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(1):243-8.
98. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Murakami Y, Noda M, Tachibana K, et al. Prognostic impact of interleukin-6 and C-reactive protein on patients with breast cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5139-46.
99. Frydenberg H, Thune I, Lofterød T, Mortensen ES, Eggen AE, Risberg T, et al. Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):345-54.
100. Luo T, Yan HM, He P, Luo Y, Yang YF, Zheng H. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):581-7.
101. de Pedro M, Baeza S, Escudero MT, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Pollán M, et al. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(2):525-36.
102. Cairat M, Fournier A, Murphy N, Biessy C, Scalbert A, Rinaldi S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk in a European prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2018;143(7):1688-95.
103. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41.
104. Zhou Y, Simmons J, Jordan CD, Sonbol MB, Maihle N, Tang SC. Aspirin Treatment Effect and Association with PIK3CA Mutation in Breast Cancer: A Biomarker Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(5):354-62.e7.
105. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol.* 2013;20 Suppl 3:S650-60.

106. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(10):617-25.
107. McGregor BA, Murphy KM, Albano DL, Ceballos RM. Stress, cortisol, and B lymphocytes: a novel approach to understanding academic stress and immune function. *Stress.* 2016;19(2):185-91.
108. Cata JP, Guerra C, Soto G, Ramirez MF. Anesthesia Options and the Recurrence of Cancer: What We Know so Far? *Local Reg Anesth.* 2020;13:57-72.
109. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018;16(1):8.
110. Sun H, Chen Y, Zou X, Li Q, Li H, Shu Y, et al. Salivary Secretory Immunoglobulin (SIgA) and Lysozyme in Malignant Tumor Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8701423.
111. Ellberg CC, Saylor K, Hibel LC. Maternal distress across the postnatal period is associated with infant secretory immunoglobulin A. *Dev Psychobiol.* 2020;62(4):544-53.
112. O'Connor TG, Winter MA, Hunn J, Carnahan J, Pressman EK, Glover V, et al. Prenatal maternal anxiety predicts reduced adaptive immunity in infants. *Brain Behav Immun.* 2013;32:21-8.
113. Forget P, Aguirre JA, Bencic I, Borgeat A, Cama A, Condron C, et al. How Anesthetic, Analgesic and Other Non-Surgical Techniques During Cancer Surgery Might Affect Postoperative Oncologic Outcomes: A Summary of Current State of Evidence. *Cancers (Basel).* 2019;11(5).
114. Li R, Xiao C, Liu H, Huang Y, Dilger JP, Lin J. Effects of local anesthetics on breast cancer cell viability and migration. *BMC Cancer.* 2018;18(1):666.
115. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10211):1807-15.
116. Laezza C, Pagano C, Navarra G, Pastorino O, Proto MC, Fiore D, et al. The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
117. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(3):210-8.
118. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516-25.
119. Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology.* 2015;144(3):352-64.
120. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(2):129-40.
121. Aiello F, Gallo Afflitto G, Li JO, Martucci A, Cesareo M, Nucci C. CannabinEYEds: The Endocannabinoid System as a Regulator of the Ocular Surface Nociception, Inflammatory Response, Neovascularization and Wound Healing. *J Clin Med.* 2020;9(12).
122. Meccariello R. Endocannabinoid System in Health and Disease: Current Situation and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10).
123. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology.* 2017;124:105-20.
124. Maldonado R, Cabañero D, Martín-García E. The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):229-39.
125. Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(12):705-18.
126. Jenniches I, Ternes S, Albayram O, Otte DM, Bach K, Bindila L, et al. Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice With Reduced Endocannabinoid Levels. *Biol Psychiatry.* 2016;79(10):858-68.

127. Soliman N, Hohmann AG, Haroutounian S, Wever K, Rice ASC, Finn DP. A protocol for the systematic review and meta-analysis of studies in which cannabinoids were tested for antinociceptive effects in animal models of pathological or injury-related persistent pain. *Pain Rep.* 2019;4(4):e766.

## Annexe 1: Abréviations

AEA	N-arachidonyléthanolamide (Anandamide)
AG	Anesthésie générale
AGVR	Anesthésie générale précédée d'une hypno-relaxation
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
BID	Beck Depression Inventory
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
COM	Consultation oncologique multidisciplinaire
CRM	Certified reference material
CRP	C-reactive protein
DCIS	Carcinome canalaire in situ
DEA	N-docosahexaényléthanolamine
DHEA	N-docosatetraényléthanolamine
eCB	Endocannabinoïdes
FAAH	Hydrolase d'amide d'acide gras
GGLS	Ganglions
HADS	Hospital Anxiety and Depressive Scale
HYP	Hypno-analgésie
IgAs	Immunoglobulines A salivaires
LCIS	Carcinome lobulaire in situ
LEA	Linoléyéthanolamine
MAGL	Monoacyglycérol lipase
NCCNDT	National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer
NK	Natural killer
NLR	Rapport neutrophiles/lymphocytes
OEA	N-oléyléthanolamine
REDCap®	Research Electronic Data Capture
RGPD	Règlement Général de Protection des Données
STAI-S	State subscale of State Trait Anxiety Inventory
SNC	Système nerveux central
SpO2	Saturation en oxygène dans le sang
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor
VR	Virtual Reality
2-AG	2-arachidonylglycérol
2-OG	2-oléylglycérol
2-PG	2-palmitylglycérol

## Annexe 2: Risque très élevé du cancer du sein

Annexe au Règlement du 28 avril 2014 modifiant le Règlement du 28 juillet 2003 portant exécution de l'article 22, 11°, de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994

### Annexe 86

Notification risque très élevé du cancer du sein  
(art. 17 et 17bis NPS : prestations 450354-450365, 459830-459841, 461134-461145)  
Formulaire à envoyer au médecin-conseil

Identification du patient (remplir ou vignette O.A.)

Nom : Prénom(s) :  
Date de naissance :  
Organisme assureur / Numéro d'inscription :  
Numéro de registre national :

Dans le cadre de la nomenclature PS concernant la mammographie, l'échographie et le MRI des seins (art 17, 17bis), "un profil de risque très élevé" signifie un risque de cancer du sein de 30% ou plus ("life time risk").

On tombe dans cette catégorie de risque si au moins une des conditions suivantes est remplie\* :

- deux parents du premier ou du deuxième degré chez qui un carcinome mammaire a été diagnostiqué avant l'âge moyen de 50 ans, dont au moins un parent du premier degré;
- trois parents du premier ou du deuxième degré chez qui un carcinome mammaire a été diagnostiqué avant l'âge moyen de 60 ans, dont au moins un parent du premier degré;
- au moins quatre parents chez qui un carcinome mammaire a été diagnostiqué quel que soit l'âge, dont au moins un parent du premier degré;
- au moins quatre parents du côté du père chez qui un carcinome mammaire a été diagnostiqué avant l'âge de 60 ans;
- carcinome mammaire ou hyperplasie atypique ductale ou lobulaire dans l'anamnèse personnelle;
- carcinome ovarien dans l'anamnèse personnelle ou chez un parent du premier ou deuxième degré;
- affection génétique avec risque élevé de cancer (syndrome de Li-Fraumeni, maladie de Cowden);
- résultats positifs au test de dépistage du gène BRCA1 ou BRCA2, chez l'intéressée ou chez un parent du premier degré;
- carcinome mammaire bilatéral (endéans le terme de 2 ans) chez un parent du premier ou deuxième degré;
- carcinome mammaire chez un parent de sexe masculin du premier ou deuxième degré;
- sarcome diagnostiqué chez un parent du premier ou deuxième degré, diagnostiqué avant l'âge de 45 ans;
- gliome ou cancer corticosurrénal diagnostiqué pendant l'enfance chez un parent du premier ou deuxième degré;
- traitement par irradiation de champs en mantelet (lymphome) ou par radiothérapie à hauteur du thorax dans l'anamnèse personnelle.

Remarque : Sont considérées comme des parents du premier degré : mère, sœur ou fille. Sont considérées comme parents du second degré : grand-mère, demi-sœur, petite fille, tante ou nièce (enfant du frère ou de la sœur).

\*Veuillez cocher la condition qui s'applique (Plusieurs éléments peuvent être cochés)

Cachet du médecin prescripteur \*

Date :  
Signature :

\* Cachet du prescripteur avec mention du nom, prénom, adresse et numéro INAMI

Vu pour être annexé au règlement du 28 avril 2014 modifiant le règlement du 28 juillet 2003 portant exécution de l'article 22, 11°, de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994.

Le Fonctionnaire dirigeant,  
H. DE RIDDER

Le Président,  
G. PERL

### Annexe 3 : Perioperative anxiety values

Analyse	Arm	Day	N	Mean	median	Standard deviation
Anxiety	AG	0	91	9.0	9.0	0.43
Anxiety	AG	1	91	7.4	7.0	0.94
Anxiety	AG	8	91	8.2	8.0	0.96
Anxiety	HYP	0	94	9.1	9.0	0.51
Anxiety	HYP	1	94	4.0	4.0	1.32
Anxiety	HYP	8	94	5.5	5.5	1.37
Anxiety	AGVR	0	85	9.0	9.0	0.43
Anxiety	AGVR	1	85	5.4	5.0	1.04
Anxiety	GGVR	8	85	7.0	7.0	1.14

### Annexe 4 : NLR values

Analyse	Arm	Day	N	Mean	median	Standard deviation
NLR	AG	0	91	2.36	2.17	1.21
NLR	AG	1	91	3.71	3.14	2.17
NLR	AG	8	91	2.32	2	1.16
NLR	HYP	0	94	2.39	2.235	1.11
NLR	HYP	1	94	3.85	3.655	2.05
NLR	HYP	8	94	1.97	1.955	0.77
NLR	AGVR	0	85	2.51	2.07	2.32
NLR	AGVR	1	85	2.65	2.355	1.19
NLR	AGVR	8	85	2.43	2.075	1.39

### Annexe 5: CRP values

Analyse	Arm	Day	N	Mean	median	Standard deviation
CRP	AG	0	91	4.44	1.9	9.31
CRP	AG	1	91	8.45	6	7.39
CRP	AG	8	91	3.65	2	3.64
CRP	HYP	0	94	3.40	1.45	6.44
CRP	HYP	1	94	4.82	3	
CRP	HYP	8	94	2.86	1.2	
CRP	AGVR	0	85	3.85	2	4.45
CRP	AGVR	1	85	9.17	6.7	5.32
CRP	AGVR	8	85	4.47	2	4.34

Annexe 6: NLR, CRP, p-values

<b>Groups</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J8</b>
NLR HYP vs GA	0.58	0.0001	0.56
NLR HYP vs GA + GAVR	0.60	2.65e-7	0.12
CRP HYP vs GA	0.33	0.0001	0.18
CRP HYP vs GAVR	0.32	1.41e-6	0.072

Annexe 7: IgAs values

<b>N° patiente</b>	<b>Groupes</b>	<b>J0</b>	<b>J8</b>
155	AG	1785,6	1146,1
156	AG	3659,2	1183,6
164	AG	229,7	749,3
165	AG	779,3	547,1
166	AG	2497,4	1828,6
167	AG	1882,9	5569,4
170	AG	4903,0	1273,8
178	AG	325,5	206,6
179	AG	301,2	81,8
180	AG	358,7	152,5
182	AG	346,4	170,8
189	AG	454,7	547,1
190	AG	2152,2	1601,8
191	AG	2590,3	470,9
150	AGVR	552,5	994,9
153	AGVR	1164,8	372,6
154	AGVR	1240,3	536,0
158	AGVR	1058,5	805,2
163	AGVR	1444,8	208,9
168	AGVR	2917,8	702,6
169	AGVR	959,0	454,5
171	AGVR	552,5	526,7
174	AGVR	496,3	420,1
177	AGVR	501,1	509,8
151	HYP	371,9	227,9
157	HYP	143,7	238,5
161	HYP	360,1	280,2
162	HYP	527,5	262,7
172	HYP	3945,9	1850,3
176	HYP	757,9	387,5
183	HYP	1169,5	994,9
184	HYP	479,0	460,6
186	HYP	2328,0	3341,2
188	HYP	1044,8	536,0

Annexe 8: IgAs , mean, median, min., max.

<b>analyse</b>	<b>Arm</b>	<b>Day</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Rapport</b>
<b>IgAS</b>	<b>AG</b>	0	14	987 ± 2,9	1179,6	229,7	4903	
<b>IgAs</b>	<b>AG</b>	8	14	622,5 ± 3,2	640,3	81,8	5569,4	1.6
<b>IgAs</b>	<b>HYP</b>	0	10	727,2 ± 2,6	632,3	143,7	3945,9	
<b>IgAs</b>	<b>HYP</b>	8	10	546 ± 2,5	422,5	227,9	3341,2	1.3
<b>IgAs</b>	<b>AGVR</b>	0	10	927,1 ± 1,8	1007,5	496,3	2917,8	
<b>IgAs</b>	<b>AGVR</b>	8	10	510,6 ± 1,5	518,2	208,9	994,9	1.8

Annexe 9: p-values IgAs

<b>Day</b>	<b>p-values</b>
<b>J0</b>	0.71
<b>J8</b>	0.87
<b>J0/J8</b>	0.63

## Annexe 10: eCB values

cannabinoideSummary

arm	analyse	day	n	m	sd	med	q25	q75	min	max	es	conf.int	
1	Gn	2-AG	D0	18	3,86277777777778	1,53722747199417	3,535	2,8775	4,505	2,28	8,32	0,764445237357299	[ 3.1 - 4.63 ]
2	Gn	2-AG	D1	18	5,52333333333333	2,8725209260488	4,53	3,9725	6,09	2,55	13,22	1,42847105007729	[ 4.09 - 6.95 ]
3	Gn	2-AG	D8	18	5,50944444444444	5,26429535223429	4,265	3,0675	5,2275	2,41	25,69	2,61787249016385	[ 2.89 - 8.13 ]
4	Gn	2-OG	D0	18	28,265	19,2606582411493	19,285	14,63	44,915	6,56	70,53	9,57810000735467	[ 18.69 - 37.84 ]
5	Gn	2-OG	D1	18	66,2233333333333	53,860724203864	53,6	30,5525	74,5625	9,9	224,07	26,7843080145102	[ 39.44 - 93.01 ]
6	Gn	2-OG	D8	18	56,2827777777778	66,8126322861668	41,985	21,64	50,86	7,96	296,13	33,2251403757493	[ 23.06 - 89.51 ]
7	Gn	2-PG	D0	18	31,4144444444444	19,5053558925935	22	17,1425	48,335	9,34	78,52	9,69978528662982	[ 21.71 - 41.11 ]
8	Gn	2-PG	D1	18	74,9172222222222	58,4581977148232	64,515	31,0225	87,54	12,52	235,82	29,0705778043481	[ 45.85 - 103.99 ]
9	Gn	2-PG	D8	18	62,5005555555556	71,6998149535903	40,12	24,7175	60,1775	10,13	313,16	35,6554791397063	[ 26.85 - 98.16 ]
10	Gn	AEA	D0	18	2,70611111111111	1,28021201777577	2,47	1,755	3,55	0,9	6,05	0,636634458872055	[ 2.07 - 3.34 ]
11	Gn	AEA	D1	18	2,77055555555556	1,35343342139308	2,95	1,7525	3,3375	0,84	5,27	0,673046606252727	[ 2.1 - 3.44 ]
12	Gn	AEA	D8	18	2,14944444444444	2,63478422427658	1,15	0,6975	1,74	0,42	10,47	1,31024736963588	[ 0.84 - 3.46 ]
13	Gn	DEA	D0	18	0,269444444444444	0,115375204912047	0,255	0,21	0,2775	0,14	0,65	0,057374739595124	[ 0.21 - 0.33 ]
14	Gn	DEA	D1	18	0,267222222222222	0,0914462590850692	0,26	0,2	0,3175	0,13	0,44	0,0454751547869733	[ 0.22 - 0.31 ]
15	Gn	DEA	D8	18	0,28	0,232909980085718	0,18	0,14	0,2725	0,11	0,98	0,115823408215922	[ 0.16 - 0.4 ]
16	Gn	DHEA	D0	18	0,687777777777778	0,324174164437712	0,62	0,49	0,705	0,35	1,57	0,161208019368281	[ 0.53 - 0.85 ]
17	Gn	DHEA	D1	18	0,608333333333333	0,338252429233484	0,485	0,36	0,7425	0,25	1,49	0,168208975745558	[ 0.44 - 0.78 ]
18	Gn	DHEA	D8	18	0,605555555555556	0,548819291187076	0,38	0,3425	0,435	0,25	2,28	0,272921412712926	[ 0.33 - 0.88 ]
19	Gn	LEA	D0	18	0,718333333333333	0,259257990971065	0,695	0,5525	0,815	0,4	1,53	0,128925965776263	[ 0.59 - 0.85 ]
20	Gn	LEA	D1	18	0,637222222222222	0,27267316258622	0,6	0,46	0,8475	0,19	1,15	0,135597173672537	[ 0.5 - 0.77 ]
21	Gn	LEA	D8	18	0,630555555555556	0,521056305213376	0,41	0,295	0,6575	0,19	1,88	0,259115204595346	[ 0.37 - 0.89 ]
22	Gn	OEA	D0	18	1,33444444444444	0,586437120868066	1,3	0,9025	1,5325	0,68	2,73	0,291628319311495	[ 1.04 - 1.63 ]
23	Gn	OEA	D1	18	1,18333333333333	0,564248589354227	1,255	0,775	1,585	0,3	2,07	0,280594222179662	[ 0.9 - 1.46 ]
24	Gn	OEA	D8	18	0,98444444444444	0,945367791622873	0,65	0,3725	1,1475	0,18	3,56	0,470120342644925	[ 0.51 - 1.45 ]
25	Hy	2-AG	D0	19	3,33526315789474	0,794840084692461	3,11	2,665	3,98	2,33	4,74	0,383100657764048	[ 2.95 - 3.72 ]
26	Hy	2-AG	D1	19	7,1	13,5088781506419	3,87	3,175	4,68	2,35	62,7	6,51107084913524	[ 0.59 - 13.61 ]
27	Hy	2-AG	D8	19	3,31157894736842	0,816178515044995	3,25	2,73	3,435	2,35	5,51	0,393385451977554	[ 2.92 - 3.7 ]
28	Hy	2-OG	D0	19	20,7336842105263	14,7670192623541	18,77	9,47	27,735	4,34	65,24	7,11747545396017	[ 13.62 - 27.85 ]
29	Hy	2-OG	D1	19	70,3505263157895	145,521030838756	36,89	19,51	47,265	8,92	663,47	70,1388917173198	[ 0.21 - 140.49 ]
30	Hy	2-OG	D8	19	24,1621052631579	26,2658723608639	15,13	9,89	24,415	4,73	115,5	12,6597452393041	[ 11.5 - 36.82 ]
31	Hy	2-PG	D0	19	24,1689473684211	15,5618689589996	18,15	13,16	32,565	5,04	62,02	7,5005807445373	[ 16.67 - 31.67 ]
32	Hy	2-PG	D1	19	77,1863157894737	159,264821156132	38,88	19,55	54,995	14,09	726,85	76,7631866065176	[ 0.42 - 153.95 ]
33	Hy	2-PG	D8	19	26,4426315789474	30,7261448285233	17,21	9,735	23,365	1,54	128,96	14,8095277541459	[ 11.63 - 41.25 ]
34	Hy	AEA	D0	19	2,72789473684211	0,96524365920602	2,79	1,88	3,465	0,91	4,29	0,465232551636446	[ 2.26 - 3.19 ]
35	Hy	AEA	D1	19	2,72210526315789	0,798078100796382	2,73	2,325	3,315	0,96	4,17	0,384661331568946	[ 2.34 - 3.11 ]
36	Hy	AEA	D8	19	1,10526315789474	0,498245459599679	1,08	0,77	1,17	0,52	2,76	0,240146624430047	[ 0.87 - 1.35 ]
37	Hy	DEA	D0	19	0,248947368421053	0,0716391215935124	0,25	0,19	0,285	0,14	0,41	0,0345289513358303	[ 0.21 - 0.28 ]
38	Hy	DEA	D1	19	0,257894736842105	0,0614255599502738	0,26	0,2	0,31	0,16	0,36	0,0296061722020221	[ 0.23 - 0.29 ]
39	Hy	DEA	D8	19	0,156842105263158	0,0363704140414137	0,14	0,13	0,185	0,11	0,23	0,0175299784330926	[ 0.14 - 0.17 ]
40	Hy	DHEA	D0	19	0,716842105263158	0,237160344998413	0,64	0,58	0,815	0,34	1,2	0,114307627300395	[ 0.6 - 0.83 ]
41	Hy	DHEA	D1	19	0,647368421052632	0,15095408077599	0,63	0,545	0,745	0,37	0,96	0,0727575379641611	[ 0.57 - 0.72 ]
42	Hy	DHEA	D8	19	0,42	0,112842072532072	0,46	0,315	0,49	0,26	0,62	0,0543881379953573	[ 0.37 - 0.47 ]
43	Hy	LEA	D0	19	0,697894736842105	0,206170882397438	0,67	0,58	0,83	0,33	1,23	0,0993711844424819	[ 0.6 - 0.8 ]
44	Hy	LEA	D1	19	0,677894736842105	0,161230647326825	0,66	0,58	0,755	0,35	1	0,0777106844913701	[ 0.6 - 0.76 ]
45	Hy	LEA	D8	19	0,375789473684211	0,0915493667356995	0,39	0,325	0,425	0,14	0,53	0,044125382312467	[ 0.33 - 0.42 ]
46	Hy	OEA	D0	19	1,29789473684211	0,509112287847609	1,13	0,995	1,63	0,63	2,25	0,245384267988502	[ 1.05 - 1.54 ]
47	Hy	OEA	D1	19	1,20157894736842	0,416590168416218	1,14	0,905	1,37	0,72	2,21	0,200790033884664	[ 1 - 1.4 ]
48	Hy	OEA	D8	19	0,566842105263158	0,264050765985528	0,46	0,435	0,665	0,14	1,37	0,127268395341808	[ 0.44 - 0.69 ]

## Annexe 11: eCB p-value

cannabinoideStudentPvalues

day	2-AG	2-OG	2-PG	AEA	DEA	DHEA	LEA	OEA	
1	D0	0,205210588730072	0,193101417264531	0,222122133175147	0,953955386905246	0,524104481825899	0,758742062686897	0,793071364122997	0,841152111207168
2	D1	0,624673561605764	0,909007237450626	0,95416466151058	0,896169953571939	0,719777138802233	0,6575382561642	0,587813946724243	0,912005981256487
3	D8	0,0970980054011278	0,0699983312448777	0,061212707202409	0,115397131543222	0,0398272855196727	0,176262275773325	0,0557942824448133	0,0859749748811928

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)