

**Université de Sherbrooke**

**Effets de la modulation de la respiration dans la gestion de la douleur**

**Par :  
Philippe Chalaye**

**Sous la direction de Serge Marchand, Ph.D.  
Faculté de médecine, service de neurochirurgie  
Et  
Sylvie Lafrenaye M.D., MSc.  
Faculté de médecine, service de pédiatrie**

**Mémoire présenté à la faculté de médecine et des sciences de la santé en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques**

**15 septembre 2008**



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*ISBN: 978-0-499-00303-4*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-499-00303-4*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	iii
RÉSUMÉ.....	iv
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 : RÉCENSION DES ÉCRITS.....	5
2.1 La douleur.....	5
2.1.1 La physiologie de la douleur.....	5
2.1.2 Réponses physiologiques à la douleur.....	6
2.1.3 Douleur et respiration.....	7
2.2 Le système nerveux autonome.....	9
2.2.1 Contrôle de la respiration.....	9
2.2.2 Effets de la respiration sur le système cardiovasculaire.....	10
2.2.3 L'arythmie sinusale respiratoire (ASR).....	10
2.2.4 Origine de l'ASR.....	11
2.2.5 Rôle des barorécepteurs.....	11
2.2.6 Le rôle des baroréflexes dans l'ASR.....	15
2.2.7 Lien entre système cardiovasculaire et douleur.....	16
2.2.8 Opiacés endogènes.....	17
2.2.9 Noradrénaline.....	18
2.2.10 Barorécepteurs et modulation de la douleur.....	18
2.2.11 Interactions structurelle.....	19
2.2.12 Études animales.....	19
2.2.13 Études chez l'humain.....	20

2.2.14 Sensibilité des baroréflexes.....	22
2.2.15 Effets de la respiration lente et profonde sur le système cardiovasculaire.....	22
2.3 Le biofeedback Cardiaque.....	24
2.3.1 Biofeedback.....	24
2.3.2 Biofeedback cardiaque.....	25
2.3.3 Utilité du biofeedback cardiaque.....	27
2.3.4 Le biofeedback cardiaque versus la respiration rythmique .....	28
2.4 Anxiété.....	29
2.4.1 Anxiété et système cardiovasculaire.....	29
2.4.2 Anxiété et douleur.....	30
2.4.3 Distraction.....	31
2.5 Méthode d'estimation de l'activité autonome cardiaque.....	32
2.5.1 Les basses fréquences.....	33
2.5.2 Les Hautes fréquences.....	34
CHAPITE 3 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	35
CHAPITRE 4 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....	37
Chalaye, P., Goffaux, P., Lafrenaye, S., Marchand, S. Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity. Article soumis à PAIN MEDICINE.....	38
CHAPITRE 5 : DISCUSSION.....	65
5.1 Effets sur la respiration.....	65
5.2 Effets sur la sensibilité à la douleur.....	66
5.3 Effets sur l'activité cardiaque.....	69
5.3.1 Mesures dans le domaine temporel.....	70
5.3.2 Mesures dans le domaine fréquentiel.....	71

5.4 Stimulation des baroréflexes par la respiration à 6 respirations/minute et par le biofeedback cardiaque.....	74
5.5 Distraction et douleur.....	75
5.6 Anxiété et douleur.....	76
5.7 Forces de l'étude.....	77
5.8 Limites.....	78
CHAPITRE 6 : CONCLUSION.....	80
REMERCIEMENTS.....	82
RÉFÉRENCES.....	83
ANNEXES.....	98
-approbation du comité d'éthique	
-Formulaire de consentement	

## LISTE DES ILLUSTRATIONS :

### **Mémoire**

**Figure 1 :** Fluctuation concomitante de l'intervalle RR (RC), de la PA systolique, et de la respiration.

**Figure 2 :** Les baroréflexes.

**Figure 3 :** La VRC en fonction de la fréquence respiratoire.

**Figure 4 :** Effet du biofeedback cardiaque sur la VRC.

**Figure 5 :** Exemple d'analyse spectrale

### **Article : Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity**

**Figure 1.** Mean thermal pain threshold for the different conditions ( $\pm$ SE).

**Figure 2.** Mean thermal pain tolerance for the different conditions ( $\pm$ SE).

**Figure 3.** Mean heart rate for the different conditions ( $\pm$ SE).

**Figure 4.** Mean standard deviation of NN intervals (SDNN) for the different conditions ( $\pm$ SE). ms: milliseconds.

**Figure 5.** Mean square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals (RMSSD) for the different conditions ( $\pm$ SE).

**Figure 6.** Mean peak-to-valley (normalized RSA) for the different conditions ( $\pm$ SE).

**Figure 7.** Mean low frequency power (0,04-0,15 Hz) for the different conditions ( $\pm$ SE). ms<sup>2</sup>: milliseconds squared.

**Figure 8.** Mean high frequency power (0,15-0,4 Hz) for the different conditions ( $\pm$ SE). ms<sup>2</sup>: milliseconds squared.

**LISTE DES TABLEAUX :**

**Mémoire**

**Tableau 1.** Signification des différents indices de la VRC

**Article Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity**

**TABLE 1.** Breathing Parameters Mean (SE)

## LISTE DES ABRÉVIATIONS :

<u>Abréviation</u>	<u>Signification</u>
ASR	arythmie sinusale respiratoire
BPM	battements par minute
CIDN	contrôle inhibiteur diffus nociceptif
ECG	électrocardiogramme
ÉVA	échelle visuelle analogue
HF	hautes fréquences
LF	basses fréquences (de l'anglais low frequency)
NN	intervalle de temps normal à normal
NTS	nucleus tractus solitarius
PA	pression artérielle
RC	rythme cardiaque
RMSSD	racine carrée de la moyenne des différences des intervalles RR successifs au carré (de l'anglais : square Root of the Mean Squared Differences of Successive NN intervals)
RPM	respirations par minute
SDNN	déviations standard des intervalles NN (de l'anglais : Standard Deviation of NN intervals)
SNA	système nerveux autonome
VRC	variabilité du rythme cardiaque

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** Récemment, il a été proposé que le fait de respirer profondément à une fréquence d'environ 0,1Hz, soit 6 respirations par minute (RPM), augmente la variabilité de la pression artérielle systolique, augmentant ainsi l'activité des barorécepteurs et la variabilité du rythme cardiaque (VRC). Le biofeedback cardiaque est une méthode qui permet d'identifier la fréquence respiratoire qui entraînera la VRC maximale pour un individu. D'autre part, de récentes études cliniques ont démontré que la respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque sont efficaces pour réduire la douleur. La douleur aiguë cause plusieurs réponses physiologiques comme une augmentation du rythme respiratoire, du rythme cardiaque (RC) et de la pression artérielle (PA) via une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique. Une augmentation de l'activité du système nerveux parasympathique (vagal) permet de rétablir l'homéostasie. Plus particulièrement, l'augmentation de la PA est rapidement tamponnée par les baroréflexes, mais en plus, l'activation des baroréflexes permet de réduire la douleur. Plusieurs différentes manières d'activer les baroréflexes ont été explorées dans le but de diminuer la douleur. Bien que la respiration lente et profonde ait été proposée comme une méthode efficace de stimuler les baroréflexes et pour réduire la douleur, aucune étude expérimentale n'a été réalisée afin de déterminer l'effet de la respiration sur la sensibilité à la douleur. L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'effet de la respiration à 6 RPM et du biofeedback cardiaque sur la douleur thermique ainsi que les effets cardiaques dans un contexte expérimental.

**MÉTHODOLOGIE** : Nous avons mesuré le seuil de douleur et le seuil de tolérance de 20 volontaires sains durant 5 conditions différentes : niveau de base (respiration naturelle), 6 RPM, 16 RPM, distraction (jeu vidéo Tetris®) et biofeedback cardiaque. Nous avons mesuré le rythme respiratoire, la profondeur des respirations ainsi que la VRC à partir de l'électrocardiogramme (ECG). Nous avons analysé les effets de la respiration sur la douleur et sur des mesures temporelles et fréquentielles de la VRC.

**RÉSULTATS** : Comparé au niveau de base, le seuil de douleur thermique était significativement plus élevé durant la respiration à 6 RPM ( $p=0.002$ ), le biofeedback cardiaque ( $p<0.001$ ) et la distraction ( $p=0.006$ ), alors que le seuil de tolérance était significativement plus élevé durant la respiration à 6 RPM ( $p=0.003$ ) et le biofeedback cardiaque ( $p<0.001$ ). Comparé au niveau de base, seulement les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque ont eu un effet sur l'activité cardiaque. Ces conditions ont augmenté les mesures de l'activité vagale cardiaque (racine carrée de la moyenne des différences des intervalles RR successifs au carré ou RMSSD,  $p<0.005$ , amplitude de l'arythmie sinusale respiratoire  $p<0.001$ ), ainsi que la puissance de la composante basse fréquence ( $p<0.001$ ) de l'analyse fréquentielle.

**CONCLUSION** : La respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque ont un effet analgésique et augmentent l'activité vagale cardiaque. La respiration lente et profonde semble être responsable en grande partie de l'effet analgésique du biofeedback cardiaque. La distraction a aussi produit de l'analgésie, mais cet effet n'était pas accompagné de changement concomitant de l'activité vagale cardiaque. Ceci suggère que les mécanismes neurobiologiques qui permettent d'expliquer les effets analgésiques de la respiration lente et profonde et de la distraction sont

probablement différents. Les implications cliniques ainsi que les mécanismes cardio-respiratoires et autonomiques responsables de la diminution de la sensibilité à la douleur avec la respiration lente et profonde sont discutés.

## CHAPITRE 1 : Introduction

La douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable résultant d'une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion » (*International Association for the Study of Pain*). Il est aussi important de noter que la douleur est une expérience subjective qui est associée à notre perception de l'événement et influencée par nos expériences passées (Marchand, 1998). On distingue généralement quatre composantes dans la perception de la douleur : 1) sensori-discriminative, 2) affective (émotionnelle), 3) cognitive et 4) comportementale. L'ensemble de ces dimensions est sous l'influence de facteurs environnementaux, professionnels, familiaux, sociaux et culturels, passés ou présents. Il s'agit donc d'un phénomène complexe et il est préférable de traiter la douleur par une approche multidisciplinaire. Le mot «traitement» est utilisé au sens large du terme, car dans plusieurs cas, on peut soulager la douleur sans la traiter. Lorsqu'il est question de traitement de douleur, on fait référence à la gestion de la douleur.

La douleur est encore aujourd'hui non traitée ou sous-traitée dans plusieurs cas et ce, même en milieu hospitalier (Johnston et al., 1997). Les raisons qui expliquent cette difficulté à traiter efficacement la douleur et à ajuster les traitements sont nombreuses et variables. Entre autre, la peur des effets secondaires associés aux médicaments contre la douleur, la peur de dépendance, de tolérance ou d'abus aux opiacés, le coût des médicaments et d'une approche multidisciplinaire sont quelques éléments qui rendent difficiles le traitement et la gestion de la douleur. Une douleur non traitée ou mal traitée peut avoir plusieurs conséquences néfastes tant

sur le plan physiologique que psychologique, par exemple, la peur, l'anxiété, un changement de comportement ou l'augmentation des douleurs subséquentes.

Puisque la douleur est un phénomène subjectif, le même phénomène (traumatisme, maladie) sera ressenti différemment selon les personnes et selon la situation. Le traitement de la douleur dépend de sa cause et de son intensité. La douleur peut être traitée à l'aide de différents traitements pharmacologiques comme les analgésiques, les co-analgésiques, les sédatifs, etc. et/ou par des moyens non pharmacologiques comme réconforter, expliquer ce qui se passe, diminuer les facteurs causant l'anxiété pour le patient, la distraction, l'hypnose, la relaxation, le biofeedback, etc.

Les méthodes non pharmacologiques connaissent une popularité croissante puisqu'elles sont généralement sécuritaires, qu'elles n'ont pas ou très peu d'effets secondaires, sont peu coûteuses et plusieurs peuvent être utilisées de façon autonome une fois qu'elles ont été apprises. De plus, ces méthodes peuvent fréquemment être utilisées comme traitement complémentaire à un traitement pharmacologique. Ainsi, les doses d'antalgiques requises peuvent être réduites, ce qui diminue par le fait même les effets secondaires, le risque de causer une dépendance et les coûts. Par contre, il est important de noter que l'efficacité des techniques non pharmacologiques est très variable dépendamment de la douleur à soulager, de la personne et de la technique elle-même. De plus, ces techniques incluent souvent plusieurs composantes différentes ce qui complique l'évaluation de leur efficacité analgésique. Par exemple, une technique de relaxation peut inclure de la relaxation musculaire progressive, de l'imagerie mentale et des exercices de

respiration lente et profonde. Il est alors impossible de déterminer si une ou plusieurs des composantes ou si la combinaison des composantes est/sont responsable(s) des effets observés. Il est très important d'évaluer rigoureusement l'efficacité de ces interventions afin de pouvoir offrir un plus grand nombre de traitements efficaces et sécuritaires aux personnes qui ressentent de la douleur. Les différents traitements efficaces pourraient permettre de mieux soulager toutes les composantes de la douleur et ainsi d'améliorer la qualité de vie des personnes souffrantes.

Les mécanismes d'action des méthodes non pharmacologiques ne sont généralement pas très bien connus. Le fait de mieux comprendre comment elles fonctionnent pourrait permettre de déterminer dans quelles situations il serait préférable de les utiliser. Certaines de ces techniques agissent probablement en modifiant les émotions rattachées à la douleur, alors que d'autres agissent via des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. La respiration lente et profonde est une technique très simple à apprendre et à utiliser qui pourrait permettre de réduire la douleur. Par contre, il est étonnant de voir qu'il y a très peu d'études qui ont évalué l'efficacité analgésique de cette technique.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'effet de la respiration (lente et rapide), de la distraction et du biofeedback cardiaque sur la sensibilité à la douleur aiguë. De plus, les mesures de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) nous permettent de proposer un mécanisme d'action par lequel la respiration pourrait influencer la perception de la douleur. Le prochain chapitre est une recension des écrits, puis les objectifs et les hypothèses de recherche suivront. La méthodologie, les analyses statistiques utilisées et les résultats sont présentés dans l'article intitulé

*Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity.* L'interprétation des résultats est présentée dans la section discussion et une courte conclusion résume les principaux points de l'étude.

## **CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS**

Le chapitre suivant vise à résumer certaines connaissances afin de faciliter la compréhension de l'étude et l'interprétation des résultats. La douleur, les effets de la respiration sur le système nerveux autonome (SNA), le biofeedback et l'anxiété sont présentés sommairement.

### **2.1 Douleur**

La première section traite de la physiologie de la douleur, des réponses physiologiques à la douleur et plus particulièrement de la respiration.

#### **2.1.1 Physiologie de la douleur :**

La douleur est initialement détectée par des récepteurs sensoriels spécialisés dans la détection de stimuli nociceptifs appelés nocicepteurs. Ces récepteurs communiquent l'information sous forme d'influx nerveux qui sont transmis par les voies nociceptives ascendantes. Ces voies partent de la périphérie du corps et sont acheminées vers le cortex cérébral en passant par la moelle épinière, puis au niveau du tronc cérébral. L'information sensorielle devient une perception douloureuse uniquement une fois qu'elle a été interprétée (localisation, intensité, etc.) par les centres supérieurs. Il est possible de bloquer ou de réduire les influx nerveux nociceptifs à plusieurs niveaux avant même qu'ils ne soient perçus comme douloureux. Il existe également des voies efférentes de contrôles de la douleur qui partent du cortex cérébral et qui sont dirigées vers la périphérie. Ces voies sont appelées voies descendantes. Leur fonction est de réduire ou d'augmenter la perception de douleur afin de maximiser la survie (Millan, 2002). Les voies

descendantes inhibitrices peuvent être stimulées par différents mécanismes. Par exemple, une douleur intense ou prolongée peut être réduite par l'activation de voies descendantes inhibitrices qui amènent une libération d'opioïdes endogènes. Le système de contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) est un mécanisme descendant par lequel il y a une relâche diffuse à travers tout le corps d'endorphines qui se produit lorsque la stimulation douloureuse est assez importante (LeBars et al., 1981). Il existe plusieurs autres mécanismes de contrôle de la douleur dont certains qui impliquent le SNA. La majorité des systèmes impliqués dans l'inhibition endogène de la douleur sont situés au niveau du tronc cérébral. Le tronc cérébral est aussi responsable de la régulation de plusieurs fonctions autonomes comme la respiration et l'activité cardiaque.

### **2.1.2 Réponses physiologiques à la douleur :**

Bien que la douleur soit subjective, elle est accompagnée de changements au niveau du SNA qui causent des réactions physiologiques typiques (Heller et al. 1984). La douleur aiguë cause initialement une augmentation de l'activité sympathique ce qui produit généralement une augmentation du rythme cardiaque (RC) (Tousignant-Laflamme et al., 2005 et 2006), de la pression artérielle (PA) (al'Absi et al., 1996) et de la fréquence respiratoire (Kato et al., 2001). Cette réponse sympathique est contrebalancée par une réponse rapide du système nerveux parasympathique qui aura pour but de rétablir l'homéostasie. Ainsi, l'implication rapide des deux branches du SNA pourrait expliquer pourquoi il peut être difficile d'utiliser des paramètres physiologiques dans le but d'évaluer la douleur. Pourtant des réponses physiologiques comme la tachycardie sont couramment utilisées en

clinique pour confirmer ou invalider la présence de douleur, phénomène pourtant subjectif.

### **2.1.3 Douleur et respiration :**

La douleur affecte la fonction respiratoire de manière importante. Des études expérimentales et cliniques supportent la relation positive entre le rythme respiratoire et la douleur. Par exemple, il a été démontré que des volontaires avaient des rythmes respiratoires plus élevés lorsqu'ils ressentait de la douleur induite par l'injection de salin hypertonique dans la peau par rapport à l'injection de salin isotonique (contrôle) (Kato et al., 2001). La douleur expérimentale causée par le test du tourniquet (test de douleur ischémique) augmente le rythme respiratoire et réduit la dépression respiratoire causée par une dose élevée de morphine (Borgbjerg et al., 1996). D'autre part, il a été démontré que des femmes qui avaient des contractions utérines douloureuses avaient des rythmes respiratoires plus élevés par rapport à lorsqu'elles avaient des contractions non douloureuses (Guieu et Serratrice, 1992).

Par ailleurs, la relation entre la respiration et la douleur semble être bidirectionnelle. En effet, non seulement la douleur semble influencer la respiration, mais le contrôle de la respiration est considéré comme un moyen efficace de réduire la douleur par certains auteurs (Kitko, 2007). Des études ont démontré que la respiration contrôlée ou rythmique représente une méthode non pharmacologique pour diminuer la douleur. Basé sur les données de 4171 patientes admises pour un accouchement, la méthode la plus couramment utilisée pour soulager la douleur causée par l'accouchement était la respiration rythmée (55,2%) et la combinaison la plus commune d'une méthode non pharmacologique et d'une analgésie narcotique

ou épidurale était la respiration rythmique (The CNM Data Group, 1998). Par contre, la (ou les) technique de respiration utilisée dans cette étude n'est pas décrite et aucune mesure de la respiration ou de l'efficacité de cette technique pour réduire la douleur n'a été faite.

Une étude quasi expérimentale de type pré-test post-test portant sur 40 adultes a évalué la douleur causée par l'exérèse d'un tube abdominal suite à une chirurgie chez un groupe qui pratiquait la respiration lente et profonde à 6 respirations par minute (RPM), 5 minutes avant la procédure douloureuse par rapport à un groupe qui respirait normalement. La douleur évaluée avec une échelle visuelle analogue (ÉVA) était significativement plus basse immédiatement et 15 minutes après la procédure douloureuse chez les personnes qui avaient pratiqué la respiration lente et profonde en addition à l'utilisation d'opiacés par rapport aux personnes qui ont seulement reçu le traitement avec des opiacés (groupe contrôle) (Friesner et al., 2006). Par contre, la respiration n'était pas contrôlée ou mesurée dans cette étude, donc les effets analgésiques pourraient ne pas être entièrement attribuables à la respiration lente et profonde.

Une autre étude quasi expérimentale de type pré-test post-test avec groupe contrôle a évalué l'efficacité de la respiration lente et profonde pour réduire la douleur post opératoire. La douleur rapportée sur une échelle de type Lickert était plus faible dans le groupe qui a utilisé la respiration lente et profonde (n=15) par rapport au groupe contrôle (n=14) (Miller et al., 1990). Par contre, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes quant à l'utilisation d'analgésiques ou pour l'évaluation de la douleur avec une ÉVA. Une diminution du rythme respiratoire est

aussi rapportée dans le groupe qui a pratiqué une respiration lente et profonde, les rythmes respiratoires des deux groupes étant malgré tout élevés avant et après l'opération (environ 20 RPM).

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude expérimentale portant sur des volontaires sains qui a étudié l'effet de la respiration sur le seuil de douleur et le seuil de tolérance à la douleur. De plus, très peu d'auteurs suggèrent un mécanisme d'action pour expliquer comment la respiration lente et profonde pourrait diminuer la douleur. Seulement un groupe a proposé que la respiration à 6 RPM pourrait diminuer la douleur en stimulant les barorécepteurs (Radaelli et al., 2004).

## **2.2 Le système nerveux autonome**

La section suivante traite du SNA, plus particulièrement du contrôle de la respiration, des effets de la respiration sur le système cardiovasculaire et sur la modulation de la douleur.

### **2.2.1 Contrôle de la respiration**

La respiration est sous le contrôle du SNA. Les individus n'ont donc pas à penser à respirer. Par contre, les humains ont la particularité de pouvoir également contrôler volontairement leur respiration. Le fait de modifier certains aspects de la respiration volontairement comme le rythme respiratoire et la profondeur des respirations peuvent influencer l'activité cardiovasculaire et autonome. Il semble donc raisonnable de croire que la manipulation de la respiration pourrait s'avérer utile dans plusieurs conditions pathologiques dans lesquelles l'activité cardiovasculaire ou

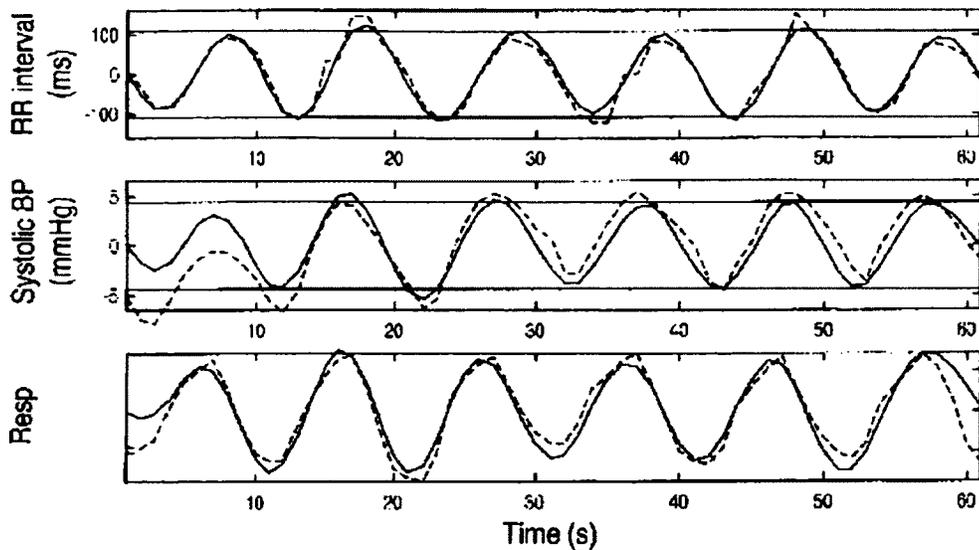
autonomique est altérée (Bernardi et al., 2001). C'est du moins ce qu'un nombre croissant d'études semblent suggérer.

### **2.2.2 Effets de la respiration sur le système cardiovasculaire :**

La respiration a des effets importants sur le système cardiovasculaire. Plus particulièrement, le fait de changer le rythme et la profondeur des respirations ont des effets puissants sur la VRC, la sensibilité du baroréflexe et du chémoréflexe (Bernardi et al., 2001). Différents changements de l'activité respiratoire peuvent être utilisés pour manipuler la variabilité cardiovasculaire et l'activité des structures du SNA impliquées dans sa régulation. Ces mécanismes font l'objet des prochaines sections.

### **2.2.3 L'arythmie sinusale respiratoire (ASR)**

L'arythmie sinusale respiratoire (ASR) est un phénomène observé chez tous les mammifères. L'ASR est définie comme la VRC qui accompagne la respiration. L'ASR est typiquement caractérisée par une augmentation du rythme cardiaque lors de l'inspiration et d'une diminution du rythme cardiaque lors de l'expiration (Levy et Papano, 2007). Ainsi, l'ASR d'un individu au repos varie de manière sinusoïdale à la fréquence de sa respiration.



**Figure 1 : Fluctuation concomitante de l'intervalle RR (RC), de la PA systolique, et de la respiration.**

#### **2.2.4 Origine de l'ASR :**

L'origine de l'ASR est un sujet encore controversé. Selon certaines études, principalement basées sur des données obtenues chez des animaux anesthésiés, l'ASR provient d'oscillations d'origine centrale entraînées par la respiration (Eckberg et al., 2003). La seconde hypothèse, qui est généralement plus acceptée, suggère que ces changements du RC seraient principalement causés par une modulation de l'activité baroréflexe dans le cycle respiratoire (Piepoli et al., 1997; Keyl et al., 2000). Il a aussi été proposé que ces deux hypothèses soient correctes, l'ASR n'aurait ainsi pas une seule origine, mais l'activité des baroréflexes aurait un rôle prédominant ( $\approx 96\%$ ) chez des individus en santé (Bernardi et al., 2001; Piepoli et al., 1997).

#### **2.2.5 Rôle des barorécepteurs :**

Les barorécepteurs ou mécanorécepteurs sont des récepteurs de pression qui détectent les fluctuations de PA. Il existe deux principaux types de barorécepteurs :

les barorécepteurs à haute pression ou barorécepteurs artériels qui sont responsables de maintenir la PA moyenne et les barorécepteurs à basse pression qui sont impliqués dans la régulation du volume sanguin (Levy et Papano, 2007). Nous nous concentrerons sur les barorécepteurs à haute pression puisque la respiration influence principalement ce type de barorécepteurs. Les barorécepteurs à haute pression se trouvent dans toutes les artères, mais les barorécepteurs situés au niveau de l'aorte et au niveau des sinus des carotides seraient les plus sensibles aux fluctuations de la PA.

Les réponses autonomiques engendrées par l'activation des barorécepteurs sont nommées baroréflexes. Les baroréflexes agissent très rapidement, afin de maintenir une PA relativement stable. Par contre, ces réflexes sont seulement responsables de réguler la PA à court terme (quelques secondes), d'autres systèmes (hormonaux et les reins) sont responsables de la régulation de la PA à plus long terme (Levy et Papano, 2007).

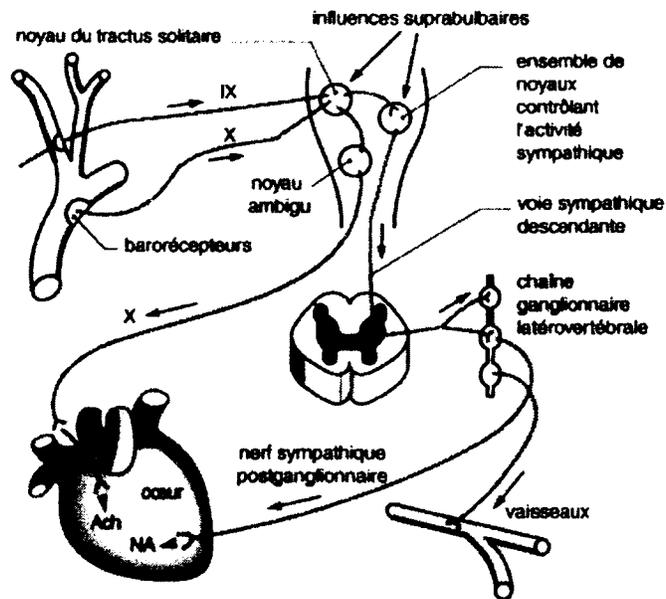
Les augmentations de la PA étirent les parois des vaisseaux sanguins ce qui a pour effet d'activer les barorécepteurs. Ceci déclenche des potentiels d'action qui sont acheminés au système nerveux central. Plus précisément, les afférences provenant des barorécepteurs situés dans les sinus des carotides sont envoyées par le nerf glosso-pharyngien (XI<sup>ième</sup> paire de nerf crânien), alors que les afférences provenant de l'aorte sont envoyées par le nerf vague (X<sup>ième</sup> paire de nerf crânien) (Levy et Papano, 2007). La première synapse des barorécepteurs se fait au niveau du noyau tractus solitaire (NTS) dans le bulbe rachidien (Randich et al., 1984). De manière générale, les fluctuations de la PA activent les barorécepteurs, les plus

grandes augmentations de la PA activeront plus intensément les barorécepteurs, ce qui augmentera la fréquence à laquelle ceux-ci généreront des potentiels d'action (Levy et Papano, 2007). Le NTS utilise la fréquence des potentiels d'action comme mesure de la PA. Le NTS est responsable d'orchestrer une réponse cardiovasculaire afin de tamponner les changements de PA.

Le NTS active le noyau ambigu, également situé dans le bulbe rachidien, qui régule le système nerveux parasympathique. Des fibres efférentes vagales envoient des influx nerveux qui produisent une relâche d'acétylcholine au niveau du nœud sinusal du cœur. Ceci aura pour effet de réduire le RC (Levy et Papano, 2007). Cette réponse parasympathique se produit très rapidement (<1 sec) et l'amplitude de la réponse parasympathique est proportionnelle à l'augmentation de la PA qui l'a initiée. Ainsi, il a été démontré qu'il existe une relation linéaire intra-sujet entre l'amplitude de l'ASR (activité vagale cardiaque) et la réponse baroréflexe causée par une augmentation graduelle de la PA faite avec la phényléphrine (Bloomfield et al., 1998).

D'autre part, le NTS active la médulla ventrolatérale caudale ce qui inhibe ensuite la médulla ventrolatérale rostrale; une structure impliquée dans la régulation de l'activité sympathique. Ceci cause une diminution de la relâche de noradrénaline au niveau périphérique. Une relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins (vasodilatation) et donc d'une diminution de la PA se produit alors (Levy et Papano, 2007). Par contre, cette inhibition de l'activité sympathique est beaucoup plus lente ( $\approx 10$  sec). Les fluctuations lentes de l'activité sympathique vasculaire causent aussi des changements de la PA qui sont nommées ondes de Mayer. Celles-ci sont

également détectées par les barorécepteurs et causent de lentes oscillations du rythme cardiaque (Piepoli et al., 1997).



**Figure 2 : Les baroréflexes.**

En résumé, l'activation des barorécepteurs aura 2 principaux effets sur le système cardiovasculaire : 1) une diminution rapide du RC causée par une augmentation de l'activité vagale cardiaque et 2) une lente vasodilatation causée par une diminution de l'activité sympathique vasculaire. Conjointement, ces deux réponses autonomiques auront pour effet de réduire la PA. Deux principales oscillations sont généralement observées dans l'analyse fréquentielle de la VRC : une première qui est le résultat direct de la respiration (ASR), dont la fréquence dépend du rythme respiratoire et une deuxième qui est causée par les fluctuations de l'activité sympathique vasculaire, dont la fréquence est stable chez un individu (autour de 0,1Hz).

### **2.2.6 Le rôle des baroréflexes dans l'ASR :**

Les baroréflexes sont impliqués dans les fluctuations du RC qui accompagnent la respiration. La respiration change le gradient de pression entre les veines intrathoraciques et extrathoraciques. L'inspiration est associée à une diminution de la pression intrathoracique ce qui permet une augmentation du flot sanguin de la veine cave supérieure, alors que l'expiration est associée à une augmentation de la pression intrathoracique (Levy et Papano, 2007).

Ainsi, lors de l'inspiration, il se produit une augmentation du retour veineux au niveau de la circulation pulmonaire (partie droite du cœur) puis, dans la circulation systémique (partie gauche du cœur) (Triedman et al., 1994). L'augmentation initiale de volume sanguin au niveau de l'oreillette droite a pour effet d'activer le réflexe de Bainbridge et donc d'augmenter le RC (Levy et Papano, 2007). Par contre, il y a un délai requis pour que l'augmentation de volume éjecté dans la circulation pulmonaire se rende dans la partie gauche du cœur et cause une augmentation subséquente du volume sanguin dans la circulation systémique. Il se produit ensuite un accroissement de la PA systolique qui est détectée par les barorécepteurs (DeBoer et al., 1987; Sleight et al., 1995). Les fluctuations de la PA qui se produisent selon la fréquence de la respiration sont appelées ondes de Traube-Hering. Tel que mentionné précédemment, l'activation des barorécepteurs a, entre autre, pour effet d'augmenter l'activité vagale cardiaque et ainsi de réduire le RC de façon phasique. Il est connu que le réflexe de Bainbridge prévaut sur le baroréflexe lorsque le volume sanguin cardiaque est augmenté alors que le baroréflexe prévaut sur le réflexe de Bainbridge lorsque le volume sanguin est diminué (Levy et Papano, 2007).

En conséquence, le RC augmente lors de l'inspiration et diminue lors de l'expiration. Le centre respiratoire de la medulla pourrait également influencer les centres autonomiques et ainsi influencer l'ASR. D'autres réflexes provenant de récepteurs qui répondent à l'étirement pulmonaire pourraient également être impliqués dans l'ASR, mais les baroréflexes seraient la plus importante source d'information afférente dans la génération de l'ASR chez des individus sains (Piepoli et al., 1997). Ces changements rythmiques proviennent presque entièrement d'oscillations de l'activité vagale (Levy et Papano, 2007).

### **2.2.7 Lien entre système cardiovasculaire et douleur :**

Des recherches chez l'humain et chez l'animal ont démontré l'importance des relations entre le système cardiovasculaire et les systèmes de régulation de la douleur (Maixner et al., 1982 ; Zamir et al., 1979, 1980). Initialement, il a été observé que les personnes souffrant d'hypertension avaient une réponse douloureuse diminuée à un stimulus normalement douloureux (hypoalgésie). Par la suite, des études ont démontré qu'en fait une élévation de la PA chez des individus avec une PA normale ou chez des individus souffrant d'hypertension était associée à une diminution de la sensibilité à la douleur (Bruehl et al., 1992, 2002 ; McCubbin et al., 2006 ; Fillingim et al., 1996 ; Myers et al., 2001). De plus, des analyses de corrélation ont montré que cette relation est linéaire dans une gamme de PA normale (Bruehl et al., 1992 ; McCubbin et al., 2006).

Le ou les mécanisme(s) qui permet(tent) d'expliquer cette relation ne sont pas encore entièrement compris. De bonnes évidences suggèrent que l'activité baroréflexe serait impliquée dans cette relation. Certaines études suggèrent que les

effets analgésiques seraient attribuables, du moins en partie, à une élévation de l'activité des mécanismes descendants inhibiteurs de douleur (France et al., 2001, 2002), tel que le CIDN, mais aucune étude n'a systématiquement démontré cela. Les opiacés endogènes et la noradrénaline sont les principaux neurotransmetteurs qui seraient impliqués dans la relation impliquant la régulation de la douleur par le système cardiovasculaire (Bruehl et al., 2004).

### **2.2.8 Opiacés endogènes :**

Les opiacés endogènes pourraient être impliqués dans la relation inverse entre la PA et la sensibilité à la douleur. Du moins, certaines études animales supportent cette hypothèse (Maixner et al., 1982 ; Zamir et al., 1979, 1980). Par contre, dans les études avec des sujets humains normotendus et/ou hypertendus, la relation entre une PA élevée et une diminution de la sensibilité à la douleur n'était pas toujours associée à des niveaux plus élevés de bêta-endorphine, un opiacé endogène (Guasti et al., 1996 ; Bragdon et al., 2002). De plus, les études qui ont utilisé du naloxone, afin de bloquer les récepteurs opioïdiques, n'ont pas démontré que les opiacés endogènes avaient un rôle significatif dans la relation inverse entre la PA et la sensibilité à la douleur chez l'humain (Schobel et al., 1998 ; Bruehl et al., 2002).

Ceci suggère que les opiacés endogènes ne sont pas responsables de cette relation chez l'humain. Par contre, des études chez l'humain portant sur la relâche d'opiacés endogènes au niveau du bulbe rachidien, ou au niveau des structures impliquées à la fois dans la modulation cardiovasculaire et dans la modulation de la

douleur pourraient permettre d'évaluer plus spécifiquement si les opiacés endogènes ont un rôle dans cette relation chez l'humain.

### **2.2.9 Noradrénaline :**

Des études animales ont démontré que la noradrénaline pourrait être impliquée dans la relation inverse entre la PA et la sensibilité à la douleur. Les voies centrales noradrénergiques sont importantes dans la régulation cardiovasculaire (Singewald et al., 1996 ; Lawrence et al., 1996) et dans la modulation de la douleur (Pertovaara, 2006). Les récepteurs alpha adrénergiques semblent être d'importants modulateurs de l'activité des baroréflexes (Lawrence et al., 1996 ; Hayward et al., 2002). Aussi, l'analgésie résultant de l'activation des barorécepteurs peut être éliminée avec la phentolamine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  adrénergiques (Randich et al., 1984).

Ainsi, la libération de noradrénaline au niveau central, induite par la stimulation des barorécepteurs ou par un autre mécanisme, pourrait expliquer pourquoi une PA plus élevée est généralement associée à une sensibilité à la douleur réduite. Par contre, peu d'études sur ce sujet ont été réalisées chez l'humain à ce jour. D'autres neurotransmetteurs, tel que la sérotonine, jouent probablement un rôle dans cette relation.

### **2.2.10 Barorécepteurs et modulation de la douleur :**

Un modèle fonctionnel a été proposé pour expliquer la relation entre la PA et la sensibilité à la douleur : la douleur aiguë ou un épisode de crise chez les personnes ayant de la douleur chronique augmente l'activité sympathique par un

réflexe somato-sensoriel, ce qui produit une augmentation de la PA et du RC. L'augmentation de la PA active les baroréflexes ce qui va permettre de réduire la PA, le RC et aussi d'activer les mécanismes descendants inhibiteurs de la douleur diminuant ainsi la douleur. Ceci faciliterait le retour du système à l'homéostasie (Zamir et al., 1986 ; Ghione, 1996). Ce modèle est supporté par des interactions structurelles et par des études animales et humaines.

### **2.2.11 Interactions structurelle :**

Certaines régions du cerveau impliquées dans la régulation cardiovasculaire sont également impliquées dans la régulation de la douleur (Randich et al., 1984). Plus particulièrement, le NTS reçoit l'information transmise par les barorécepteurs, mais également l'information provenant des régions de la moelle impliquée dans le traitement nociceptif (lames I et II de la corne postérieure) (Randich et al., 1984 ; Boscan et al., 2002). Le NTS a également des projections directes et indirectes avec d'autres structures du cerveau qui sont reconnues pour être impliquées dans la modulation de la douleur comme la substance grise périaqueducule, le noyau raphé magnus et la medulla ventrolatérale rostrale (bulbe rachidien) (Millan et al., 2002 ; Randich et al., 1984).

### **2.2.12 Études animales :**

Plusieurs études chez l'animal supportent le rôle des barorécepteurs dans la relation entre la PA et la modulation de la douleur. Chez l'animal, la stimulation des barorécepteurs avec des agents pharmacologiques, tel que la phényléphrine, qui augmentent la PA induit une analgésie (Randich et al., 1984). D'autre part, une dénervation chirurgicale des afférences des barorécepteurs élimine l'hypoalgésie

induite par des agents vasopresseurs (Dworkin et al., 1979). La stimulation électrique directe d'une des afférences des barorécepteurs, soit le nerf vague, induit l'analgésie (Takeda et al., 1998 ; Bossut et al., 1996). Une étude a également suggéré que l'intensité des stimulations électriques était importante dans cet effet. Les stimulations de basse intensité ont augmenté le réflexe nociceptif (retrait de la queue du rat d'une source de chaleur), alors que les stimulations de plus haute intensité ont réduit ce réflexe chez le rat (Ren et al., 1988). De plus, il a été démontré que des stimulations électriques directement au niveau du NTS, le premier relais synaptique des afférences des barorécepteurs, induit l'analgésie (Aicher et al., 1990). Ces études démontrent que, chez l'animal, la stimulation des barorécepteurs, du nerf vague et du NTS résultent en une diminution de la nociception.

#### **2.2.13 Études chez l'humain :**

Bien que les médicaments vasopresseur, tel que la phényléphrine, stimulent sans aucun doute les barorécepteurs, les effets centraux et périphériques qui ne sont pas reliés à la stimulation des barorécepteurs pourraient aussi affecter la perception de la douleur et ne constitue donc pas une preuve directe que le baroréflexe est impliqué dans la réduction de la douleur.

Une manière plus « naturelle » de stimuler les barorécepteurs a donc été développée. Il s'agit d'une méthode de succion du cou de façon phasique avec le cycle cardiaque (appelée PRES pour phase-related external suction). Cette technique consiste à activer les barorécepteurs situés au niveau des sinus des carotides en étirant la peau par une succion durant la systole. De plus, une pression positive est exercée lors de la diastole ce qui a pour effet de comprimer les sinus des

carotides et d'inhiber les barorécepteurs. Cette technique permet d'activer les baroréflexes sélectivement en simulant de grands et rapides changements de la PA. Une décélération du RC est observée suite à l'étirement des carotides ce qui suggère que les barorécepteurs sont bien stimulés par cette méthode (Kardos et al., 1995). De plus, cette méthode a l'avantage de simuler de courts changements de la PA, ce qui évite la désensibilisation des baroréflexes qui peut être observée avec les agents presseurs ou en effectuant une succion constante au niveau du cou. Plusieurs études chez des individus avec une PA normale ou des individus souffrant d'hypertension ont démontré que la méthode PRES de stimulation des barorécepteurs diminue la sensibilité à la douleur (Rau et al., 1994, 2001 ; Dworkin et al., 1994 ; Droste et al., 1994 ; Mini et al., 1995 ; Angrilli et al., 1997).

Aussi, il a été démontré que la stimulation du nerf vague par un neurostimulateur (pour traiter certains cas d'épilepsie) permet de diminuer la douleur durant une sommation temporelle causée par une série d'impacts mécaniques et par une pression tonique (pince), mais pas pour le seuil de douleur thermique ou pour un seul impact mécanique (Kirchner et al., 2000). Dans une étude semblable, il a été démontré que le seuil de douleur thermique était plus bas (hyperalgésie) lors de la stimulation à basse intensité du nerf vague par un neurostimulateur (Ness et al., 2000). Une intensité de stimulation du baroréflexe suffisante semble donc être un facteur important afin d'obtenir un effet analgésique.

Des études suggèrent qu'il ne s'agit peut être pas seulement de l'augmentation tonique de la PA qui serait importante dans la relation entre la PA et la sensibilité à la douleur, mais l'amplitude des fluctuations de la PA qui causent des

stimulations phasiques des barorécepteurs (Edwards et al., 2001, 2002, 2003). Il est important rappeler que les barorécepteurs sont activés par de brefs changements de PA alors que les changements de PA à plus long terme sont pris en charge par d'autres mécanismes. En fait, les baroréflexes deviennent moins sensibles lorsque la PA demeure élevée pendant une période de temps plus grande (Levy et Papano, 2007).

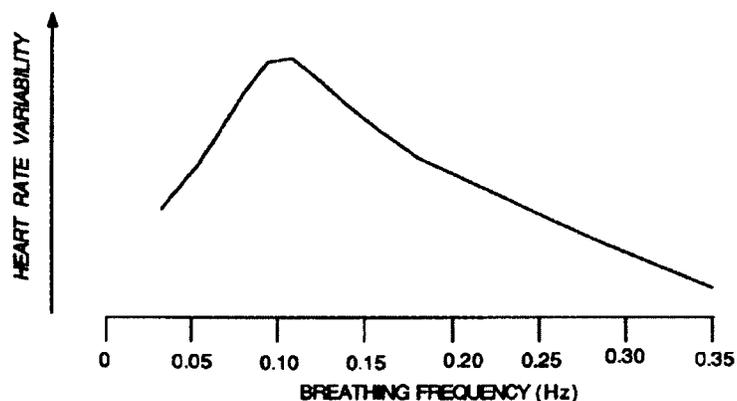
#### **2.2.14 Sensibilité des baroréflexes**

Un autre facteur important à considérer est la sensibilité des baroréflexes. En effet, la sensibilité des baroréflexes change avec des modifications de la PA. Il ne s'agit pas seulement de l'amplitude des fluctuations de la PA qui influencent les réponses baroréflexes, mais aussi la sensibilité des baroréflexes. Il a été démontré dans plusieurs études que la respiration à 6 RPM (Bernardi et al., 2001, 2002; Joseph et al., 2005) et la pratique du biofeedback cardiaque (Lehrer et al., 2003, 2006; Vaschillo et al., 2002) augmentent la sensibilité des baroréflexes rapidement (en quelques minutes). Vaschillo propose que l'augmentation de la sensibilité des baroréflexes observée avec la respiration à 6 RPM serait causée par une importante activation phasique des barorécepteurs (Vaschillo et al., 2006). D'autre part, une relation inverse entre la sensibilité des baroréflexes et la sensibilité à la douleur a aussi été proposée (Duschek et al., 2007).

#### **2.2.15 Effets de la respiration lente et profonde sur le système cardiovasculaire**

Bien que l'amplitude de l'ASR soit influencée de manière importante par le rythme respiratoire, cette relation n'est pas linéaire. Il a été démontré que l'amplitude de l'ASR augmente lorsque le rythme respiratoire diminue jusqu'à l'atteinte d'une

valeur maximale avec une respiration autour de 6 RPM (0,1Hz), alors que la profondeur des respirations a un effet comparable pour toutes les fréquences respiratoires ; les respirations plus profondes augmentent modérément l'ASR (Hirsch et Bishop, 1981 ; Bernston et al., 1993). Il est important de noter que l'amplitude de l'ASR (et la VRC) diminue avec des rythmes respiratoires inférieurs à 6 RPM. Ainsi, l'ASR est généralement maximale avec une respiration profonde à une fréquence autour de 0,1Hz chez des individus en santé.



**Figure 3 : La VRC en fonction de la fréquence respiratoire.**

De plus, la variabilité de la PA systolique est aussi maximale lorsque les individus respirent à cette fréquence (Cooke et al., 1998). Il a aussi été démontré que la respiration lente (6 RPM) contrôlée augmente de façon importante la réponse vagale cardiaque (bradycardie) et relaxante (vasodilatation) causée par l'activation du baroréflexe avec une technique de succion du cou cyclique (ce qui a pour effet d'activer les barorécepteurs) par rapport à la respiration spontanée (Radaelli et al., 2004). La respiration à un rythme d'environ 6 RPM active les barorécepteurs de manière importante (Radaelli et al., 2004). La respiration à 6 RPM permet aussi d'augmenter la sensibilité des baroréflexes chez des individus souffrant

d'hypertension (Joseph et al., 2005) et chez des individus en santé (Bernardi et al., 2001).

En résumé, la respiration lente et profonde (environ 6 RPM) a pour effet d'augmenter l'amplitude des oscillations de la PA, ce qui active les barorécepteurs de manière plus importante que la respiration à une autre fréquence. Puisque les fluctuations de la PA sont rapides, les barorécepteurs n'ont pas le temps de se désensibiliser, même qu'au contraire, ils semblent répondre plus intensément (i.e. augmentation de la sensibilité des baroréflexes). La réponse baroréflexe est augmentée ce qui se traduit par une augmentation de l'activité vagale cardiaque et une diminution de l'activité sympathique vasculaire. La VRC est augmentée avec la respiration lente et profonde ce qui pourrait également être associé à une diminution de la douleur. Le biofeedback cardiaque est une méthode qui a été développée spécifiquement afin de déterminer la manière de respirer qui cause la plus grande VRC pour un individu.

### **2.3 Le biofeedback Cardiaque :**

Dans la prochaine section, la technique de biofeedback utilisée dans cette étude ainsi que les effets physiologiques du biofeedback cardiaque sont résumés.

#### **2.3.1 Biofeedback :**

Le biofeedback ou rétroaction biologique consiste à mesurer un paramètre physiologique par exemple, le RC, la réponse galvanique (indice du niveau de sudation) ou la tension musculaire. Cette information est transmise au sujet en temps réel sous forme visuelle (graphique) et/ou auditive afin de lui permettre de prendre conscience des fonctions physiologiques reliées. La personne apprend à utiliser

cette information de façon rétroactive afin de visualiser les changements de cette fonction physiologique. Cette rétroaction est ensuite utilisée pour développer de nouveaux niveaux de contrôle volontaire sur cette fonction dans différentes conditions.

### 2.3.2 Biofeedback cardiaque :

Le biofeedback cardiaque, biofeedback de la variabilité du rythme cardiaque, biofeedback à la fréquence de résonance ou biofeedback de l'ASR sont différents noms qui désignent tous la même technique. Nous avons choisi d'utiliser le terme biofeedback cardiaque. Dans le biofeedback cardiaque, le RC est mesuré et le participant visualise la variabilité de son RC en temps réel sur un écran d'ordinateur. L'objectif du biofeedback cardiaque est de faire varier son propre rythme cardiaque le plus amplement possible, c'est-à-dire que les oscillations du rythme cardiaque doivent être de la plus grande amplitude possible.

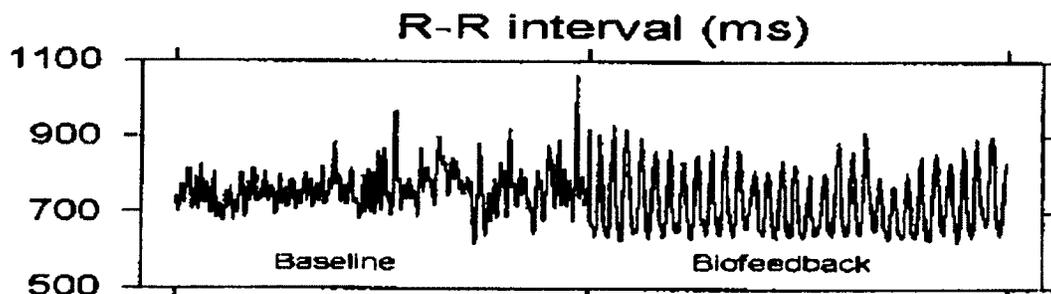


Figure 4 : Effet du biofeedback cardiaque sur la VRC.

Pour y arriver, on demande aux participants d'inspirer lorsque leur rythme cardiaque commence naturellement (physiologiquement) à augmenter et d'expirer doucement lorsque leur rythme cardiaque se met à diminuer. En fait, les sujets doivent ajuster la fréquence de leur ASR en modifiant leur rythme respiratoire pour

que celui-ci ait la même fréquence que les oscillations lentes cardiaques causées par les fluctuations de l'activité sympathique vasculaire. Les participants sont avisés qu'ils ne doivent pas respirer trop profondément afin d'éviter de faire de l'hyperventilation. Ainsi, lors de la pratique du biofeedback cardiaque, les adultes en santé respirent à une fréquence particulière qui se trouve généralement autour de 0,1 Hz (6 RPM). Les principales fluctuations du RC sont alors en phase, c'est-à-dire qu'elles oscillent à la même fréquence. Ceci se produit seulement lorsque le sujet respire à sa fréquence dite de résonance (Vaschillo et al., 2006). Un phénomène de résonance serait responsable de l'importante augmentation de la VRC obtenue avec le biofeedback cardiaque.

Dans un système fermé, comme le système cardiovasculaire, lorsque deux oscillations d'origine différentes oscillent à une fréquence particulière, soit la fréquence propre du système ou fréquence de résonance, un phénomène appelé résonance se produit. Dans un système en résonance, l'amplitude des oscillations sinusoïdales s'amplifie de plus en plus, jusqu'à l'atteinte d'un maximum qui dépend des propriétés du système.

Dans le cas du biofeedback cardiaque, il se produit une résonance entre les oscillations de la PA causées par la respiration (ondes de Traube-Hering) et les oscillations de la PA causées par la variation de l'activité sympathique vasculaire (ondes de Mayer). Les ondes de Mayer ont une fréquence stable (c'est-à-dire que leur fréquence n'est pas affectée par le rythme respiratoire) d'environ 0,1 Hz chez un individu en santé. Lorsque la fréquence respiratoire est à la même fréquence que les ondes de Mayer (environ 0,1 Hz ou 6 RPM), les oscillations de la PA systolique ont

une amplitude maximale (Cooke et al., 1998); le système cardiovasculaire est alors en résonance. Ces changements de la PA sont détectés par les barorécepteurs et causent une importante augmentation de l'activité vagale cardiaque. Ceci permet d'expliquer pourquoi l'ASR devient maximale autour de cette fréquence respiratoire spécifique. Ainsi, chaque personne a une fréquence de résonance individuelle qui se produit généralement entre 0,075 (4,5 RPM) et 0,12Hz (7,2 RPM) chez des individus en santé (Vaschillo et al., 2006).

### **2.3.3 Utilité du biofeedback cardiaque :**

Le biofeedback cardiaque apporte d'importantes modifications de l'activité respiratoire, cardiovasculaire et autonome. Le biofeedback cardiaque a été suggéré comme traitement principal ou complémentaire de plusieurs désordres du système respiratoire, cardiovasculaire et du SNA. Au niveau du système respiratoire, une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution de la nécessité de médication chez des personnes souffrant d'asthme a été observé suite à la pratique du biofeedback cardiaque (Lehrer et al., 2000, 2004). Certains désordres du SNA dans lesquels il y a un déficit du système nerveux parasympathique ou une hyperactivité du système nerveux sympathique pourraient également bénéficier du biofeedback cardiaque. Entre autre, il a été suggéré que ce type de désordre est présent dans la dépression majeure et qu'il est possible de réduire les symptômes de la dépression ainsi que le désordre autonome associé par la pratique du biofeedback cardiaque (Karavidas et al., 2007).

Le biofeedback pourrait être utile pour les sujets souffrants de fibromyalgie, syndrome défini comme une douleur chronique généralisée au niveau des muscles,

les ligaments et les tendons, syndrome qui touche principalement les femmes. Des études suggèrent qu'un désordre autonome pourrait être à l'origine de certains symptômes de la fibromyalgie. Une étude pilote a démontré que des exercices de respirations lentes et profondes (à la fréquence de résonance) à l'aide du biofeedback cardiaque ont permis de diminuer la douleur et la dépression (évalué avec le *fibromyalgia impact questionnaire*) et de rétablir le désordre autonome chez des femmes souffrant de fibromyalgie (Hassett et al., 2007). Par contre, cette étude avait un petit échantillon (n=12) et n'avait pas de groupe contrôle. Le biofeedback cardiaque a aussi été utilisé pour diminuer le stress et réduire la PA (McCraty et al., 2003). De plus, il a été démontré que la pratique du biofeedback cardiaque augmente la sensibilité des baroréflexes (Lehrer et al., 2003 ; del Paso et al., 2004).

#### **2.3.4 Le biofeedback cardiaque versus la respiration rythmique :**

Pourquoi avoir besoin du biofeedback cardiaque alors qu'on pourrait simplement demander aux participants de respirer à 6 RPM? Comme mentionné précédemment, il est connu que chaque individu a une fréquence de résonance qui lui est propre et que cette fréquence se trouve généralement entre 0,075 (4,5 RPM) et 0,12Hz (7,2 RPM). Par contre, il est important de vérifier si la fréquence de résonance des participants de notre étude est aussi d'environ 0,1Hz (6RPM). De plus, nous ne savons pas s'il est essentiel de respirer exactement à la fréquence de résonance pour obtenir des effets thérapeutiques et si ces effets sont supérieurs lorsqu'un individu respire à sa fréquence de résonance.

## **2.4 Anxiété :**

Tel que mentionné précédemment, les émotions ont un effet important sur la perception de la douleur. L'anxiété est définie comme un sentiment de danger imminent et indéterminé s'accompagnant d'un malaise général, de désarroi, d'anéantissement ou un état émotionnel primaire de tension nerveuse. Par opposition, la relaxation est définie comme l'absence de tension physique, mentale et émotionnelle. La respiration lente et profonde est une composante importante de plusieurs méthodes de relaxation, tel que mentionné précédemment, le biofeedback cardiaque peut aussi être utilisé pour aider à gérer le stress et l'anxiété (McCraty et al., 2003).

### **2.4.1 Anxiété et système cardiovasculaire :**

Les événements stressants comme les interventions médicales produisent de fortes émotions qui suscitent plusieurs réponses physiologiques dont certaines sont contrôlées par le système nerveux sympathique. Par exemple, le RC et la sudation augmentent lorsqu'une personne est anxieuse. Il a été démontré que l'amplitude de l'ASR est diminuée dans les conditions de stress psychologique (Grossman et al., 1987 ; Allen et al., 1989). Les personnes qui présentaient un *trait* anxieux élevé (évalué avec le questionnaire *state and trait anxiety inventory* ou STAI) avaient un contrôle baroréflexe du RC et une ASR d'amplitude réduite par rapport aux individus avec un *trait* anxieux normal (Watkins et al., 1998). Des études ont montré qu'un *état* d'anxiété élevé (évalué avec le STAI) était associé à une sensibilité des baroréflexes réduite (Virtanen et al., 2003) et aussi une ASR d'amplitude réduite (Fuller, 1992).

#### **2.4.2 Anxiété et douleur :**

Il semble exister un lien entre l'anxiété (l'*état* et le *trait* anxieux) et la douleur. Palermo et Drotar ont démontré que l'auto-évaluation de l'anxiété anticipatoire évaluée avec une ÉVA chez des enfants de 7 à 17 ans permettait de prédire l'intensité de leur douleur postopératoire, également évaluée avec une ÉVA (Palermo et Drotar, 1996). Dans une étude comprenant 63 patients atteints de cancer, les observations comportementales de l'anxiété pré-procédurale corrélaient avec la douleur observée durant une biopsie de moelle (Hilgard et LeBaron, 1982). Par contre, cette étude utilisait l'observation pour évaluer la douleur et l'anxiété ce qui n'est pas idéal puisque la douleur et l'anxiété sont des phénomènes subjectifs. Aussi, des recherches ont démontré que les personnes qui avaient une évaluation de leur douleur plus élevée avaient également un plus haut niveau d'anxiété lors de l'exérèse d'un tube abdominal (Mimnaugh et al., 1999).

Selon certains auteurs, la relaxation est une composante importante de la réduction de l'anxiété et de la douleur (Atsberger, 1995). La relaxation peut aider à réduire la douleur tant physiologiquement que psychologiquement. Physiologiquement, la relaxation mène à une réduction ou à un renversement de la réponse sympathique à la douleur ce qui conduit à une diminution de la consommation d'oxygène, une réduction de la PA, du RC et du rythme respiratoire. La relaxation mène aussi à une diminution de la tension musculaire, ce qui réduit la tension, l'anxiété et le stress (Atsberger, 1995).

Plusieurs études ont évalué l'effet de la relaxation à l'aide de la respiration lente et profonde en combinaison avec d'autres méthodes de relaxation (ex:

relaxation musculaire progressive, imagerie mentale, etc.) pour réduire la douleur (Kwekkeboom et Gretarsdottir, 2006 ; Seers et Carroll, 1998 ; Carroll et Seers, 1998). Par contre, les interventions évaluées sont très différentes d'une étude à l'autre, de même que les stimuli douloureux, ainsi que la façon d'évaluer la douleur. Les résultats sont très variables, certaines études suggèrent que la relaxation permet de réduire la douleur alors que d'autres suggèrent qu'elle n'a aucun effet sur la perception de la douleur. Lors que plusieurs interventions sont combinées, il est impossible de connaître l'efficacité analgésique de chaque intervention séparément. Par contre, plusieurs auteurs supportent l'idée de diminuer l'anxiété de différentes manières (relaxation, rassurer la personne, anxiolytiques, etc.) permet de réduire la douleur. La distraction peut aussi permettre d'abaisser l'anxiété et la douleur et est considérée comme une composante importante de certaines méthodes de relaxation.

#### **2.4.3 Distraction :**

La distraction permet de détourner l'attention à l'aide de différentes méthodes simples. Plusieurs études ont démontré que la distraction est efficace pour réduire la douleur. Par contre, toutes les distractions ne fonctionnent pas aussi bien pour soulager la douleur dépendamment du contexte, du type de douleur, de personnes.

L'efficacité de la réalité virtuelle pour réduire la douleur durant l'insertion d'un cathéter chez des enfants (8-12 ans) a été évaluée par Gold et collaborateurs. Une différence significative ( $p < 0.05$ ) de la douleur affective, mesurée avec l'échelle des visages, entre le groupe contrôle et le groupe réalité virtuelle a été observée (Gold et al., 2006). Le jeu vidéo Tetris® implique des fonctions visuelles spatiales et motrices semblables à une tâche de labyrinthe perceptuel utilisée dans des études de

neuroimagerie pour établir les effets de la distraction sur la douleur (Petrovic et al., 2000). Une étude a démontré que des jeunes adultes qui jouait à Tetris® avait une réduction de la douleur et une diminution du réflexe de flexion nociceptif par rapport à lorsqu'ils n'avaient pas de distraction (Edwards et al., 2007).

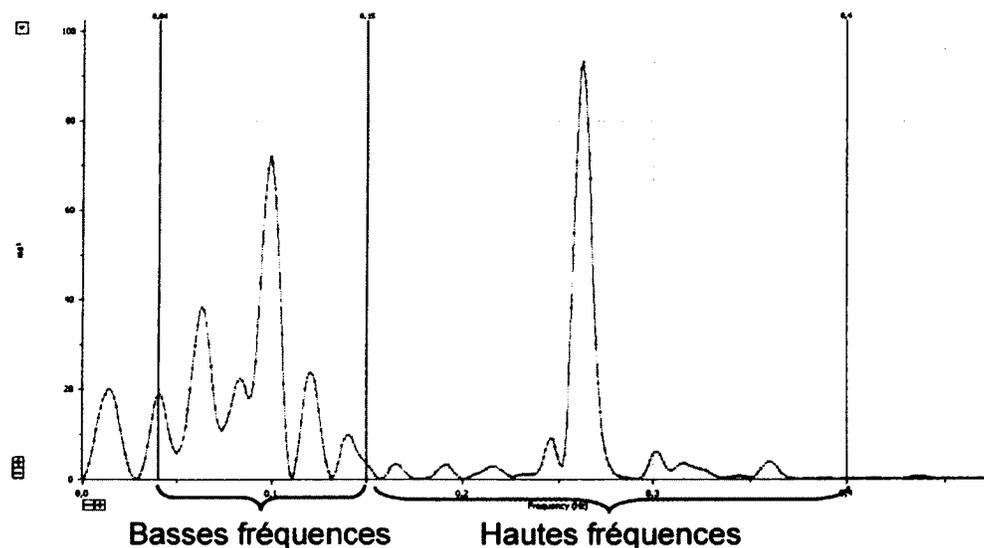
## 2.5 Méthode d'estimation de l'activité autonome cardiaque :

L'électrocardiogramme (ECG) permet l'estimation de la variabilité des intervalles RR (VRC). L'intervalle RR est défini comme l'intervalle de temps entre deux pics R de deux complexes QRS (battements cardiaques) consécutifs. En raison de sa capacité à moduler rapidement les niveaux de PA et le RC, l'activité du SNA cardiaque peut être évaluée par la mesure de la VRC. La VRC peut être étudiée soit par le calcul d'indices statistiques dans le domaine temporel (RC moyen, SDNN, RMSSD, etc.), soit par l'analyse spectrale dans le domaine fréquentiel (Task force, 1996). La signification des différents indices utilisés est résumée dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Signification des différents indices de la VRC

Domaine	Indice	Signification
Temporel	Rythme cardiaque moyen (RC moyen)	Mesure générale du RC
Temporel	Déviatiion standard des intervalles NN (SDNN)	Mesure générale de la VRC
Temporel	Racine carrée de la moyenne des différences des intervalles RR successifs au carré (RMSSD)	Mesure de l'activité vagale cardiaque pas affectée par la respiration
Temporel	Amplitude de l'ASR normalisée	Mesure de l'activité vagale cardiaque normalisée pour contrôlée pour l'activité sympathique cardiaque
Fréquentiel	Basses fréquences (LF)	Sympathique et vagale cardiaque, aussi un index de l'activité baroréflexes
Fréquentiel	Hautes fréquences (HF)	ASR et mesure de l'activité vagale cardiaque

La durée d'acquisition pour l'estimation de la VRC était de 2 minutes, ce qui est le minimum requis pour évaluer la VRC dans le domaine fréquentiel (Task Force, 1996). La fréquence d'acquisition pour les analyses dans le domaine fréquentiel (analyse spectrale) était de 1000 Hz. L'analyse spectrale des intervalles RR permet d'évaluer l'amplitude des différentes fréquences de la VRC à l'aide d'une transformée de Fourier. L'analyse spectrale présente en abscisse une échelle de fréquence (Hz) et en ordonnée une échelle d'amplitudes (généralement en  $ms^2$ ). Un exemple d'une analyse spectrale est donné à la figure 5. Deux composantes sont distinguées dans un spectre calculé à partir d'un enregistrement de courte durée de 2 à 5 minutes : les basses fréquences (LF pour low frequency) et les hautes fréquences (HF) (Task force, 1996



**Figure 5 : Exemple d'analyse spectrale**

### **2.5.1 Les basses fréquences :**

Les oscillations du RC dans la zone LF (de 0,04 à 0,15Hz) sont liées à l'activité du système baroréflexe (Bernston et al. 1997). Il y a un désaccord en ce qui

concerne la signification autonome de la composante LF. Certaines études suggèrent que la composante LF peut être utilisée comme un marqueur de l'activité sympathique cardiaque. D'autres études suggèrent plutôt que les LF reflètent à la fois l'activité sympathique et parasympathique cardiaque (Task force, 1996). Finalement, il a été suggéré que ces oscillations seraient dues au retard de phase des baroréflexes (De boer et al. 1987 ; Madwed et al. 1989). Selon cette hypothèse, la composante LF représente l'activité sympathique vasculaire qui est transmise, via les baroréflexes, en activité parasympathique cardiaque avec un certain délai.

### **2.5.2 Les Hautes fréquences :**

Les oscillations dans cette zone de fréquence (de 0,15 à 0,4Hz) sont aussi appelées onde de Traube-Hering. L'ASR est à l'origine de la composante HF (Task force, 1996). La fréquence de cette composante correspond à la fréquence respiratoire. Les fluctuations du RC dans les HF sont causées par activité du nerf vague sur le cœur, donc l'activité parasympathique (vagale) cardiaque (Task force, 1996). Ainsi, certaines études considèrent que le ratio LF/HF peut être utilisé comme indice de la balance sympathovagale. Par contre, si la fréquence respiratoire est inférieure à 0,15Hz (9 respirations par minutes), les oscillations du RC reliées à l'ASR seront dans les LF. Dans ce cas, le ratio LF/HF ne peut être utilisé comme indice de la balance sympathovagale. Il est donc important de mesurer la fréquence respiratoire en même temps que l'ECG dans les analyses fréquentielles de la VRC.

### **CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

À notre connaissance, il n'existe aucune étude expérimentale évaluant l'effet de la respiration sur la sensibilité à la douleur chez des sujets sains. La présente étude propose de déterminer si une respiration lente et profonde (0,1Hz) ou le biofeedback cardiaque (respiration à la fréquence de résonance) peuvent modifier le seuil de douleur et le seuil de tolérance à la chaleur chez des individus sains.

#### **L'objectif principal de cette étude est de :**

- Déterminer l'effet de la respiration contrôlée à 6 respirations par minutes (0,1Hz) et de la pratique du biofeedback cardiaque (respiration à la fréquence de résonance) par rapport à la respiration naturelle (niveau de base) sur le seuil de douleur et sur le seuil de tolérance thermique chez des adultes (18 ans et plus) sains.

#### **Les objectifs secondaires sont de :**

- Comparer les effets de la respiration contrôlée à 16 respirations par minutes (0,26Hz) et une condition de distraction (jeu vidéo Tetris®) par rapport à la respiration naturelle (niveau de base) sur le seuil de douleur et le seuil de tolérance thermique
- Comparer les effets des différentes conditions sur le seuil de douleur et le seuil de tolérance en utilisant les différences entre la respiration naturelle (condition niveau de base) et chacune des autres conditions.

- Comparer les effets cardiaques des différentes conditions à l'aide d'indices de la variabilité du rythme cardiaque.

### **Hypothèse de recherche**

Sur la base des données recueillies dans la littérature, notre hypothèse est que la respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque permettent de diminuer la sensibilité à la douleur thermique (donc d'augmenter le seuil de douleur et de tolérance) en augmentant l'activité des baroréflexes.

## **CHAPITRE 4 : PROJET EXPÉRIMENTAL**

### **Méthodologie et résultats**

#### **Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity**

Contribution de l'étudiant, Philippe Chalaye : rédaction du protocole, collecte de données, analyse des données et rédaction de l'article.

*Philippe Chalaye, B.Sc, Sylvie Lafrenaye, MD, MSc, Philippe Goffaux, PhD , Serge Marchand, PhD*

**Article scientifique soumis pour la publication dans la revue PAIN MEDICINE**

**(26 juin 2008)**

## **Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity**

**Philippe Chalaye<sup>1</sup>, Philippe Goffaux<sup>1</sup>, Sylvie Lafrenaye<sup>1</sup>, Serge Marchand<sup>1</sup>**

**1Université de Sherbrooke, Faculté de  
Médecine, Sherbrooke, Québec,  
Canada, J1H 5N4.**

**Corresponding author: Serge Marchand, Ph.D.**

**Université de Sherbrooke**

**Faculté de médecine, neurochirurgie**

**3001, 12<sup>e</sup> avenue nord**

**Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4**

**Telephone: 819.346.1110 ext. 15889**

**Fax: 819. 564. 5424**

**Serge.Marchand@USherbrooke.ca**

**Keywords: Breathing, Respiration, Heart rate variability, vagal activity, Pain**

## **Abstract**

**Objective:** Slow deep breathing has been proposed as an effective method to decrease pain. However, experimental studies conducted to validate this claim have not been carried out.

**Methods:** We measured thermal pain threshold and tolerance scores from 20 healthy adults during five different conditions, namely, during natural breathing (baseline), slow deep breathing (6 breaths/min), rapid breathing (16 breaths/min), distraction (video game) and heart rate (HR) biofeedback. We measured respiration (rate and depth) and heart rate variability (HRV) from the electrocardiogram (ECG) output and analyzed the effects of respiration on pain and HRV using time and frequency domain measures of the ECG.

**Results:** Compared to baseline, thermal pain threshold was significantly higher during slow deep breathing ( $p=0.002$ ), HR biofeedback ( $p<0.001$ ), and distraction ( $p=0.006$ ), whereas, thermal pain tolerance was significantly higher during slow deep breathing ( $p=0.003$ ) and HR biofeedback ( $p<0.001$ ). Compared to baseline, only slow deep breathing and HR biofeedback conditions had an effect on cardiac activity. These conditions increased the amplitude of vagal cardiac markers (RMSSD,  $p<0.005$ , peak-to-valley,  $p<0.001$ ) as well as low frequency power ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Slow deep breathing and HR biofeedback had analgesic effects and increased vagal cardiac activity. Distraction also produced analgesia, however, these effects were not accompanied by concomitant changes in cardiac activity. This

suggests that the neurobiology underlying respiratory-induced analgesia and distraction are different. Clinical implications are discussed, as are the possible cardio-respiratory processes responsible for mediating breathing-induced analgesia.

**Keywords:** Pain, Breathing, Respiration, Heart Rate Variability, Vagal Activity, Baroreflex

**Abbreviations:** HR = heart rate; HRV = heart rate variability; ECG = electrocardiogram; RSA = respiratory sinus arrhythmia; NN= normal to normal interval; RMSSD = square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals; SDNN = standard deviation of NN intervals; LF = low frequency; HF = high frequency; RPM= Respirations per minute; BPM= beats per minute; BP= blood pressure; NTS = nucleus tractus solitarius.

## 1. Introduction

Humans have the possibility to voluntarily control their breathing. In medical settings, controlling breathing frequency and depth is often proposed as a complementary approach that patients can use to manage their pain (1). Despite the popularity of this approach, it is surprising to find a complete absence of experimental studies on breathing-induced analgesia.

Although experimental studies are lacking, a few clinical studies support the effectiveness of slow deep breathing to relieve pain. For example, Friesner et al. (2) found that, compared to natural breathing, slow deep breathing produced analgesia during chest tube removal post-surgery. Unfortunately, the authors did not monitor their patients' breathing frequencies, and so cannot be sure that patient compliance was achieved and that the analgesic effects are attributable to respiration. In another clinical study that investigated breathing-induced analgesia, Hassett et al. (3), found that slow deep breathing decreased the musculoskeletal pain felt by fibromyalgia patients. Despite promising results, the authors failed to control for distraction effects (which arguably accompanies all paced-breathing techniques), therefore, limiting the interpretability and generalizability of their findings. Notwithstanding these potential limitations, these recent studies offer promising preliminary data which suggest that breathing-induced analgesia may serve as a clinically valid treatment approach.

Because respiration is also known to produce robust changes in cardiac activity, (i.e., respiratory sinus arrhythmia-RSA), it is thought that a common biological process may explain both respiratory-induced analgesia and respiratory-induced changes in cardiac activity (4). Respiratory-induced changes in cardiac activity are mediated by a

complex pattern of physiological responses including variations in pulmonary volume, arterial blood pressure (BP), as well as baroreflex, brainstem and vagal cardiac activity. These responses: (i) are relatively rapid, (ii) help buffer changes in blood pressure, and, (iii) are thought to trigger pain inhibition. Breathing-induced analgesia, therefore, should be strongest when breathing-induced changes in heart rate (HR) are largest. Concurrently recording HR and pain sensitivity should help validate this hypothesis and should increase our general understanding of the mechanisms underlying breathing-induced analgesia.

In the current study, we investigated the effects of breathing on experimental heat pain and autonomic cardiac activity. We compared natural breathing (baseline) to slow deep breathing (6 breaths/min), rapid breathing (16 breaths/min), distraction (playing a video game), and a biofeedback condition where patients had to synchronize breathing and HR (i.e., HR biofeedback). This latter condition was included because past studies suggest that biofeedback explicitly targets the respiratory frequency that will cause maximal variations in HR (5, 6). Because of the preliminary results obtained in previous clinical studies (2, 3), we expected that slow deep breathing and HR biofeedback would produce the largest cardiac changes and the strongest analgesic responses.

## **2. Methods**

### *2.1. Subjects*

Twenty healthy adults (11 men, 9 women, mean age=25.1 years, SD=5.6 years) were recruited for this study. None suffered from chronic pain, cardiac, or respiratory problems. The protocol was approved by the ethics committee of Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS).

### *2.2. Thermal Pain*

A 3cm by 3cm thermode (Medoc TSA-II, Ramat Yishai, Israel) was used to evaluate thermal pain threshold and thermal pain tolerance. Thermal pain threshold was obtained by increasing the temperature from 37°C at a fixed rate of 0.3°C/sec until the stimulation first became painful (i.e. the lowest painful temperature). Thermal pain tolerance was obtained by increasing the temperature to the point where participants judged that they could no longer sustain it. For safety reasons, temperatures never exceeded 50°C. The thermode was placed on the volar part of each participant's left forearm. To avoid peripheral receptor sensitization, different, but adjacent, locations were used for successive applications of the thermode. Prior to testing, the thermode was placed in the palm of the left hand so that participants could become accustomed to our test stimulus, and so that they could practice rating experimental heat pain.

### *2.3. Physiological measures*

#### *2.3.1. Breathing*

Respiratory rate and depth were measured with a Piezo electric respiratory belt transducer (AD Instruments, Colorado springs, Colo). Data were recorded with a

PowerLab 8/30 amplification system (AD Instruments) and analyzed with the Chart software (AD Instruments).

### *2.3.2. Electrocardiogram*

Electrocardiogram (ECG) activity was monitored to determine cardiac activity. ECGs were recorded using a standard 3-lead montage and sampled at a frequency of 1000 Hz using the PowerLab system with Chart software (ADInstruments, Colorado springs, Colo). Instantaneous R-R intervals were calculated from the ECG waveform using a peak detection algorithm to detect successive R-waves and obtain a continuous R-R tachogram. All data were manually checked to ensure that only normal to normal (NN) intervals were analyzed. Once checked, we obtained time and frequency indices of the variability in HR response. In the time domain, we measured SDNN (standard deviation of the NN interval), RMSSD (the square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals), and a peak-to-valley index of HR change (i.e., normalized RSA amplitude: mean difference between maximum and minimum NN intervals for each breathing cycle divided by mean NN interval). SDNN was used as a measure of general heart rate variability. RMSSD was used as a measure of vagal cardiac activity (7), and the peak-to-valley index was used to quantify breathing-induced oscillations in HR, a phenomenon largely dependent on efferent vagal cardiac activity (8). In the frequency domain, fast Fourier transforms were used to calculate the power spectral density of HR oscillations. Two components are usually distinguished from short term cardiac recordings: a low frequency (LF) (0.04-0.15Hz) and a high frequency (HF) (0.15-0.4Hz) component. The two components (LF and HF) are generally associated with two peaks in the cardiac power spectrum. A first peak is observed in the LF range (0.05-0.15Hz). It

reflects naturally occurring slow oscillations of blood pressure, known as Mayer waves, which translate (via the baroreflex arc) into slow cardiac oscillations. These slow, baroreflex-mediated, oscillations are dependant on vagal cardiomotor responses, but are also influenced by slow adrenergic (sympathetic) responses (9). Under normal breathing conditions, LF power is unrelated to respiration (6). A second peak is observed in the HF range (0.15-0.4Hz) and reflects the vagal activity responsible for mediating RSA (9). It is important to point out that when breathing slows down (to about 6 breaths/min.), HF oscillations shift to the LF range, creating a sharp increase in LF power. This is a robust phenomenon which occurs because of the resonant characteristics of the cardiovascular system (5, 6).

#### *2.4. Experimental protocol*

Testing was carried out over a single, one hour visit. Participants were seated in a comfortable chair and had to refrain from moving or talking during testing. Participants were not explicitly asked to relax. Five different conditions were tested using a cross-over design: 1) natural breathing (baseline), 2) slow deep breathing (six breaths per minute or 0.1 Hz), 3) rapid breathing (sixteen breaths per minute or 0.26 Hz), 4) distraction (playing a video game), and, 5) HR biofeedback. In the baseline condition, participants were asked to breathe naturally. For the slow and rapid breathing conditions participants were asked to breathe following a paced breathing program called EZ-air™ (Thought technology, Montreal, Qc) which uses a moving bar graph that can be adjusted to different breathing rates. For the distraction condition, participants were asked to play the video game Tetris® on a laptop computer using only their right hand to play the game (their left arm was reserved for thermal stimulations). For the HR biofeedback condition, we used a computerized

program called Freeze-frame™ (Institute of Heartmath, Boulder creek, Ca) and followed the administration protocol described by Lehrer and Vaschillo (5, 6). During HR biofeedback, participants were instructed to synchronize their breathing with the fluctuations of their HR (fed response). When their HR was rising, participants were asked to slowly breathe in and when their HR started to decrease, they had to slowly exhale. Participants were exposed to the experimental heat pain stimulus only once the target breathing frequency was reached and maintained for at least 2 minutes. Since breathing was not explicitly paced during the natural breathing and distraction conditions, this prerequisite was not necessary for these conditions. Nevertheless, the 2 minute delay was applied to ensure comparability between all conditions. Importantly, participants were asked to follow the instructions appropriate for each condition during application of the noxious stimulus. Heat pain was applied twice (in rapid succession and on adjacent forearm locations); once to determine pain threshold and once to determine pain tolerance. For each condition, thermal pain threshold was always tested before thermal pain tolerance.

### *2.5. Statistical analyses*

A series of repeated measures analysis of variance (ANOVAs) were used to test for condition effects on thermal pain threshold, thermal pain tolerance, and the various time and frequency domain measures of the cardiac response. Raw scores were used for these analyses. Post hoc analyses comparing condition effects were decomposed using Wilcoxon signed ranks tests. All comparisons were made relative to the baseline condition (i.e., natural breathing). To appreciate the degree of change between conditions, we also calculated the difference score between the baseline condition and each other condition. This difference score was calculated for all of our

dependent variables. Difference scores were analyzed using a series of repeated measures ANOVAs. Bonferroni corrections were applied to all comparisons, and  $p < 0.05$  (two-tailed) was considered statistically significant.

### 3. Results

All participants completed our experiment. None reported signs of hyperventilation and none reported undesirable side-effects.

#### 3.1. Respiration

As expected, significant differences in breathing rate were observed for the different conditions ( $F=1814.83$ ,  $p<0.001$ ; Table 1).

**TABLE 1. Breathing Parameters Mean (SE)**

	Baseline	6 breaths/min	16 breaths/min	Distraction	HR Biofeedback
Breathing rate (RPM)	13.03 (0.78)	5.78 (0.08)	15.48 (0.09)	17.23 (1.2)	5.7 (0.19)
Breathing depth (mV)	10.37 (0.97)	21.38 (2.46)	15.16 (1.96)	8.74 (0.99)	21.43 (2.68)

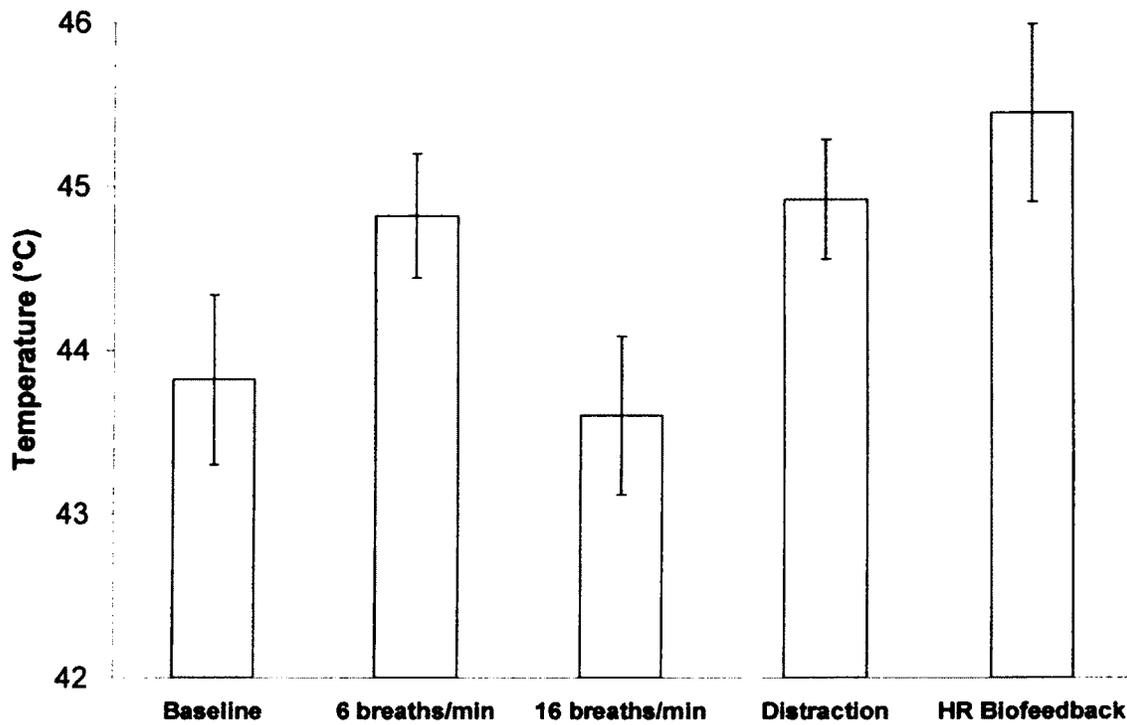
RPM= Respirations per minute. mV= millivolt.

Compared to natural breathing (baseline), breathing rate was significantly slower during slow deep breathing and the HR biofeedback conditions (both  $ps<0.001$ ), whereas it was significantly faster during rapid breathing and distraction conditions (both  $ps<0.009$ ). Significant differences in breathing depth were also observed

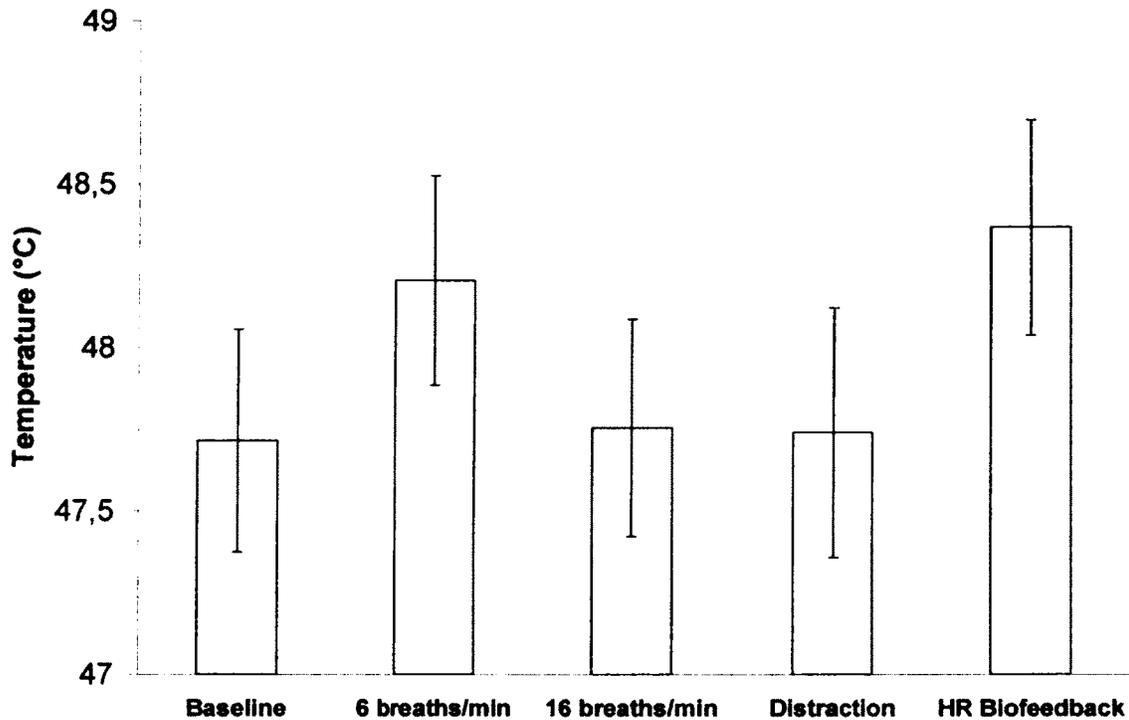
( $F=6.29$ ,  $p=0.003$ ; Table 1). Compared to baseline, breathing depth was significantly greater during slow deep breathing and HR biofeedback (both  $p_s<0.001$ ).

### 3.2. Thermal pain threshold and tolerance

Testing conditions significantly affected thermal pain threshold and tolerance (both  $F_s>10.94$ , both  $p_s<0.001$ ; Figure 1 and 2).



**Figure 1.** Mean thermal pain threshold for the different conditions ( $\pm$ SE).



**Figure 2.** Mean thermal pain tolerance for the different conditions ( $\pm$ SE).

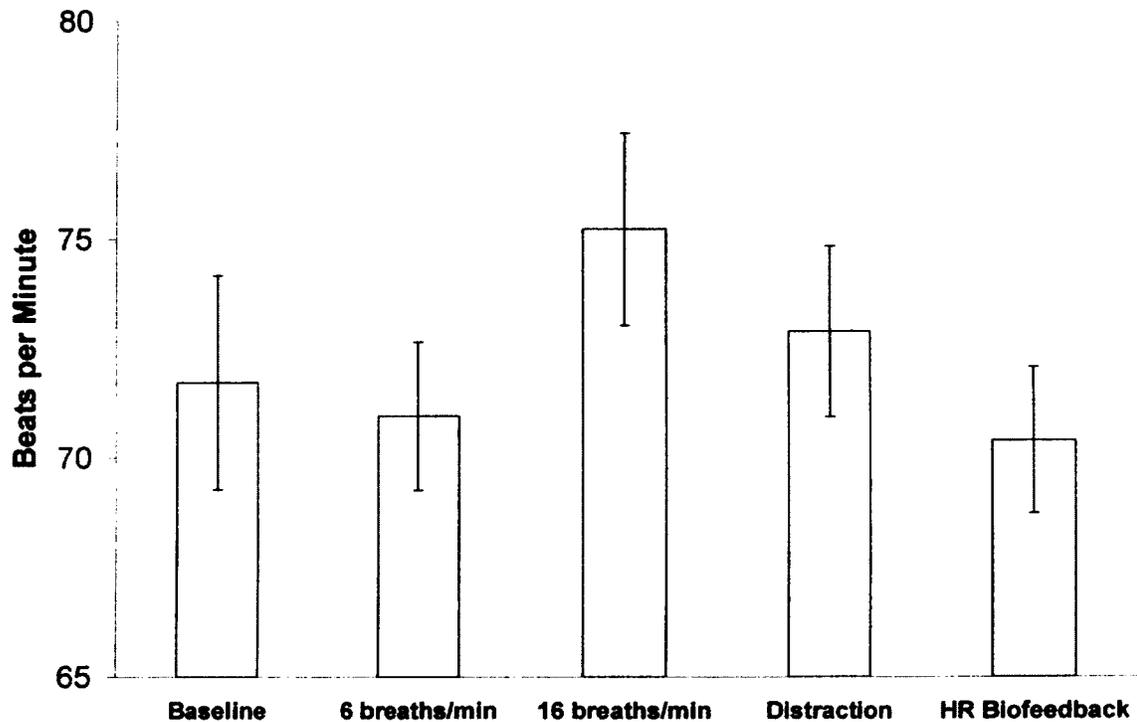
Compared to natural breathing, threshold values were significantly higher during slow deep breathing, HR biofeedback, and distraction conditions (all  $p < 0.006$ ), and tolerance scores were significantly higher during slow deep breathing and HR biofeedback (both  $p < 0.003$ ).

HR biofeedback and distraction conditions produced larger increases (from baseline) in pain threshold than did rapid breathing (both  $p < 0.002$ ), whereas slow deep breathing and HR biofeedback conditions produced larger increases in pain tolerance than did rapid breathing (both  $p < 0.001$ ). HR biofeedback also produced larger increases in pain tolerance than did the distraction condition ( $p = 0.004$ ).

### 3.3. Heart rate variability

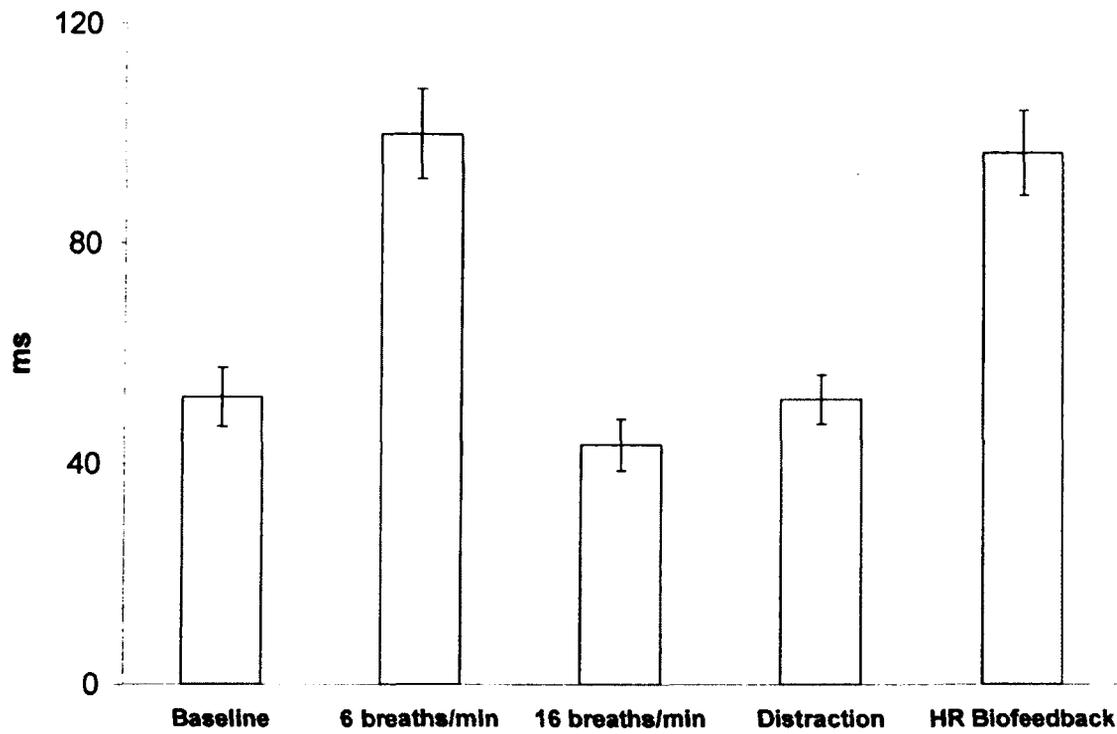
#### 3.3.1. Time domain measures

Testing conditions significantly affected mean HR, SDNN, RMSSD, and peak-to-valley indices (all  $F_s > 5.56$ , all  $p_s < 0.005$ ). Mean HR was significantly higher during rapid breathing than during natural breathing ( $p = 0.003$ ; Figure 3).

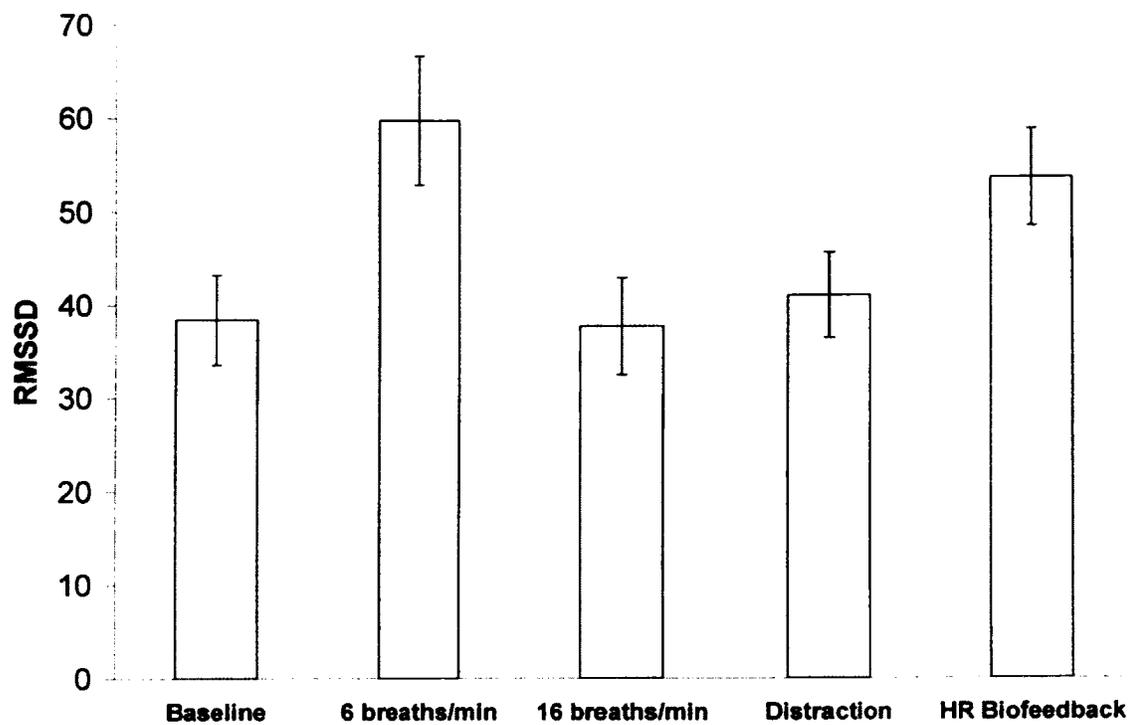


**Figure 3.** Mean heart rate for the different conditions ( $\pm$ SE).

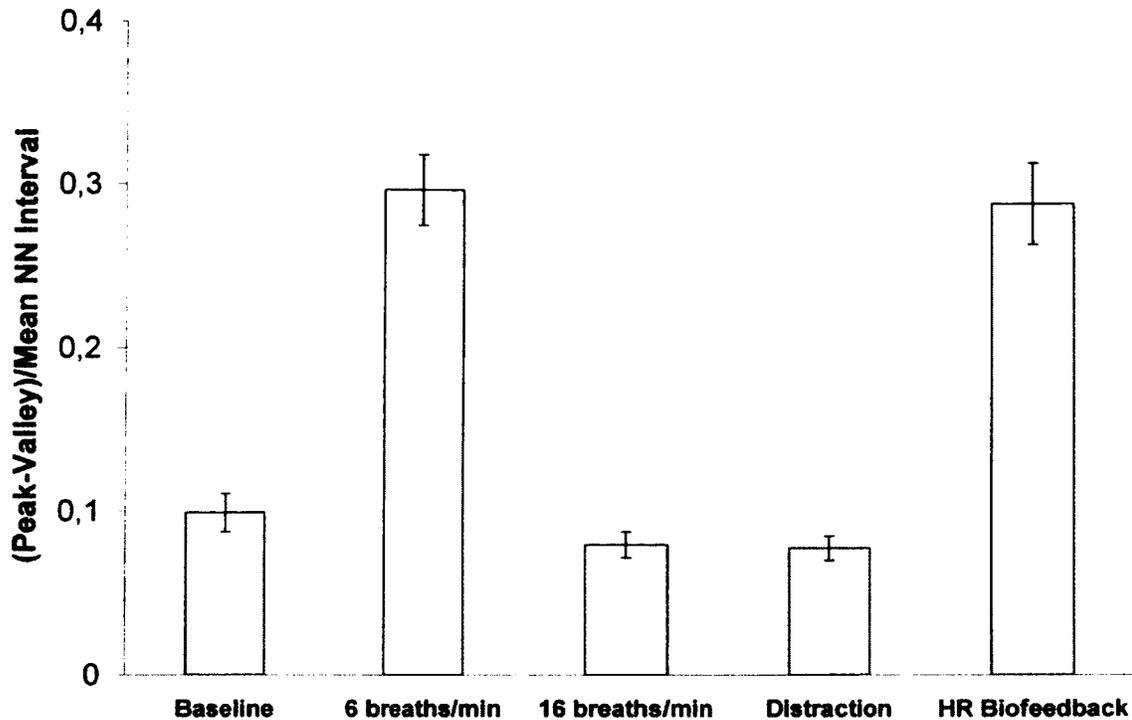
SDNN, RMSSD, and peak-to-valley indices were significantly higher during slow deep breathing and HR biofeedback conditions than during natural breathing (all  $p_s < 0.003$ ; Figures 4-6).



**Figure 4.** Mean standard deviation of NN intervals (SDNN) for the different conditions ( $\pm$ SE). ms: milliseconds.



**Figure 5.** Mean square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals (RMSSD) for the different conditions ( $\pm$ SE).

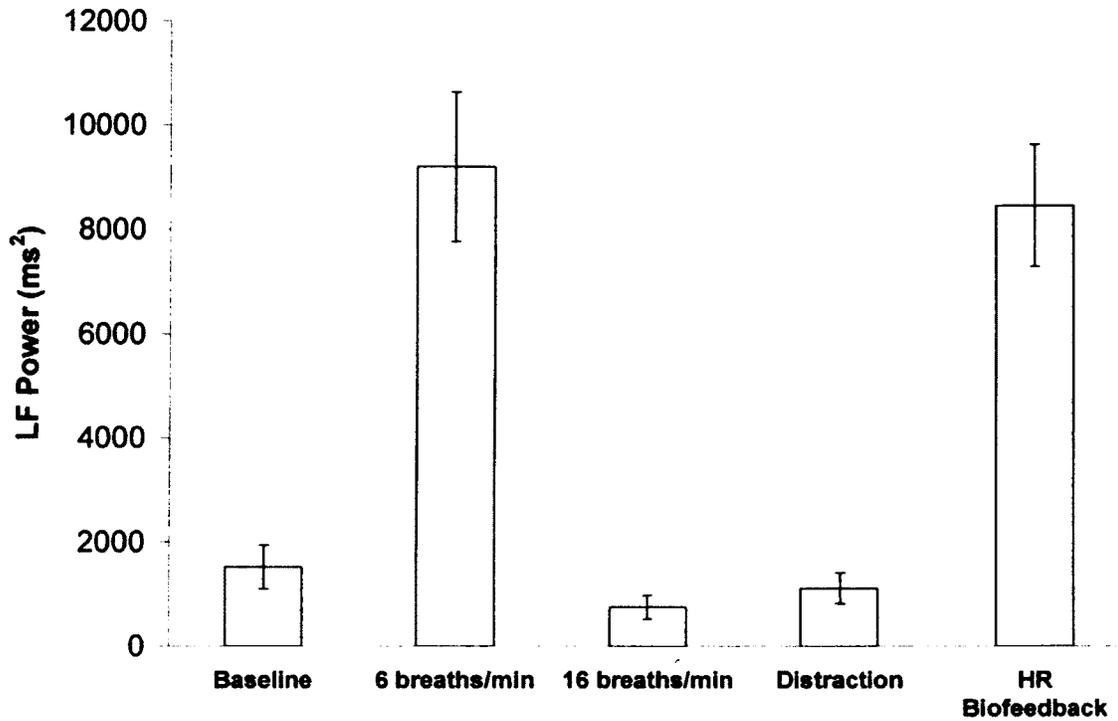


**Figure 6.** Mean peak-to-valley (normalized RSA) for the different conditions ( $\pm$ SE).

Rapid breathing produced larger increases (from baseline) in HR than did slow deep breathing and HR biofeedback (both  $p < 0.001$ ). Slow deep breathing and HR biofeedback produced larger increases in peak-to-valley amplitude and SDNN than did the rapid breathing and distraction (all  $p < 0.001$ ). Finally, slow deep breathing and HR biofeedback produced larger increases in RMSSD than did the rapid breathing (both  $p < 0.003$ ).

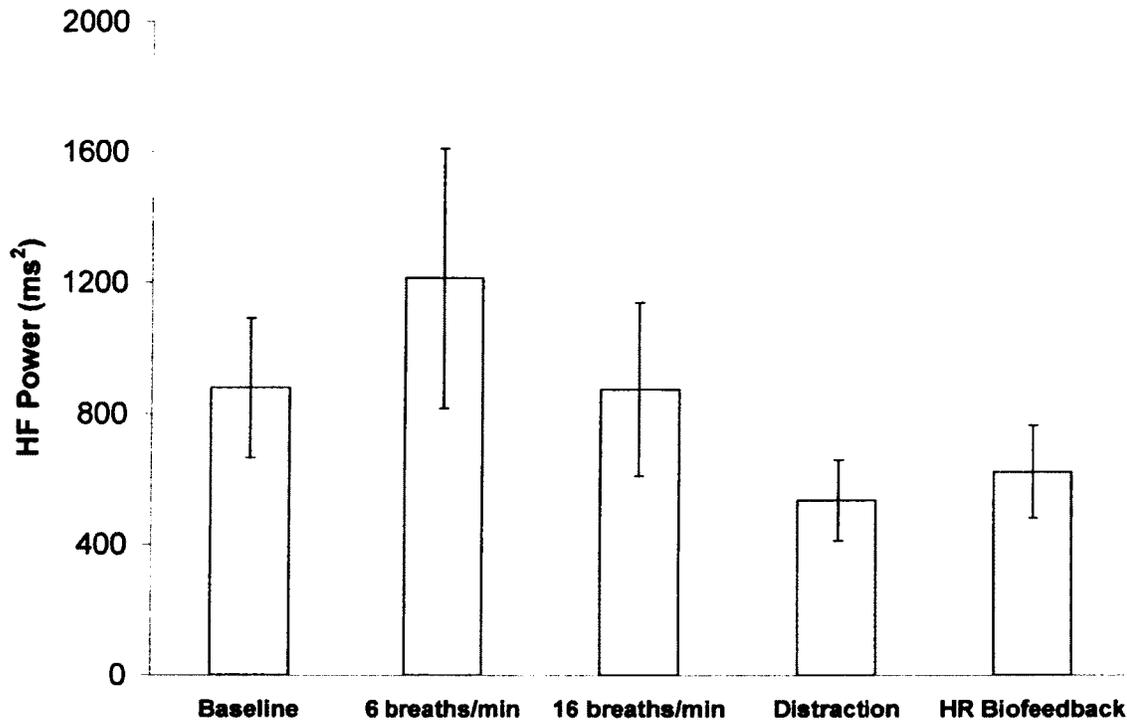
### 3.3.2. Frequency domain measures

Testing conditions significantly affected the LF component of the power spectrum ( $F = 11,913$ ,  $p < 0.001$ ; Figure 7).



**Figure 7.** Mean low frequency power (0,04-0,15 Hz) for the different conditions ( $\pm$ SE).  $ms^2$ : milliseconds squared.

LF power was significantly higher during slow deep breathing and HR biofeedback conditions than during natural breathing (both  $p < 0.001$ ). There were no significant differences in HF power ( $F = 2.35$ ,  $p = 0.098$ ; Figure 8).



**Figure 8.** Mean high frequency power (0,15-0,4 Hz) for the different conditions ( $\pm$ SE).  
ms<sup>2</sup>: milliseconds squared.

Slow deep breathing and HR biofeedback produced larger increases (from baseline) in LF power than did rapid breathing and distraction (all  $p < 0.001$ ).

#### **4. Discussion**

As expected, the different testing conditions were associated with different breathing frequencies. Slow deep breathing and HR biofeedback were characterized by slower and deeper breathing compared to baseline (natural breathing), whereas, rapid breathing and distraction were characterized by faster breathing. These findings confirm that participants followed the testing instructions unique to each condition. As a result, we can be confident that our effects are attributable to our experimental manipulations (i.e., paced breathing or distraction).

In our study, slower and deeper breathing was always associated with decreased pain sensitivity. Thermal pain threshold and tolerance values were always higher during slow deep breathing and HR biofeedback than during natural breathing. These analgesic effects were not systematically seen in the other conditions. In fact, the distraction condition was the only other condition which procured an analgesic effect. On average, thermal pain threshold and tolerance values increased by 1°C when breathing slowed down. This increase may appear trivial; however, given the exponential function linking temperature and pain, a 1°C increase will logically produce important changes in perceived pain (10). In fact the entire intensity range, from pain threshold to pain tolerance, spanned only 3.3°C in our experiment. Our findings, therefore, corroborate anecdotal reports which suggest that slow deep breathing yields analgesic effects.

We initially hypothesized that a common biological process might explain breathing-induced analgesia and breathing-induced changes in HR. In support of this hypothesis, we found that slow deep breathing and HR biofeedback produced the

largest decrease in pain sensitivity, while also producing the largest variability in HR (SDNN). A rise in RMSSD and peak-to-valley amplitude (both indices of vagal activity) during slow deep breathing and HR biofeedback supports the idea that slow breathing (at about 6 breaths/min) increases vagal activity.

Furthermore, frequency domain analyses of the ECG output revealed a sharp increase in LF power during slow deep breathing and HR biofeedback. This rise naturally occurs when breathing slows down and happens because the oscillations associated with RSA (which are usually expressed in the HF component) overlap with the slow HR oscillations (LF component). This phenomenon is directly tied to breathing oscillations and also indexes vagal cardiac activity.

Our findings clearly support our original hypothesis regarding the effects of slow deep breathing on pain and cardiac activity. Although our study was not designed to chart the precise neurobiological mechanisms underlying breathing-induced analgesia and HR variability, the pattern of results obtained here allows us to speculate on the nature of the mechanisms involved. Slow deep breathing is known to produce a sharp increase in intra-thoracic pressure, venous return, and systolic blood pressure (BP) (11). BP fluctuations are detected by stretch sensitive baroreceptors which send action potentials via the IX and X cranial nerves to the nucleus tractus solitarius (NTS) located in the brainstem. Following afferent baroreceptor signaling, the NTS sends excitatory projections to the nucleus ambiguus, a medullary structure responsible for controlling parasympathetic (vagal) cardiac activity. Thus, a rise in arterial BP is translated into vagal cardiomotor responses through the modulatory activity of brainstem nuclei. Interestingly, peripheral baroreceptors activation also

exerts powerful excitatory effects on the pain inhibitory relays in the NTS (12). The NTS, in fact, is part of a network of interconnected areas (including the lateral parabrachial nucleus, the ventrolateral medulla, and periaqueductal grey) involved in pain modulation (13). NTS activity, therefore, offers an opportunity for the central modulation of both cardiorespiratory and nociceptive activity.

It is important to point out that our largest experimental effects were observed only when breathing was slow (0,1Hz) and deep. This breathing frequency closely matches natural cardiovascular rhythms (Mayer waves). Interestingly, BP fluctuations are maximal at a breathing frequency close to 0,1Hz (14) which causes important increases in baroreflex, NTS and vagal cardiac activity (5, 15-17). This gain, along with the cascade of effects it produces (including activation of pain inhibitory relays in the brainstem), likely explains why slow deep breathing was effective at relieving perceived thermal pain. One possible limitation of this study is worth noting, however. Although we assume that respiration induces changes in blood pressure and activates baroreceptors, we did not directly measure blood pressure, baroreceptor stimulation, or NTS activity, but instead, used vagal cardiac outflow measures as surrogates. Despite this limitation, surrogate cardiac measures are regularly used to index baroreceptors/vagal reflex activity (8). More importantly, these measures change following graded doses of phenylephrine, a vasopressor agent that increases baroreflex activity (18). This means that a linear relationship likely exists between baroreceptor activity and breathing-induced changes in cardiac response. Future studies using continuous BP monitors and functional imaging should help delineate the precise mechanisms responsible for mediating respiratory-induced analgesia.

While cardiopulmonary processes likely explain the analgesic effects observed during slow deep breathing, attentional factors may have also contributed. For example, participants were instructed to keep constant breathing rhythms using an exogenous pacer. This necessarily required the mobilization of attentional resources, and may have produced pain relief because of distraction effects. Despite this possibility, we believe that the analgesia produced during slow deep breathing was not associated with distraction effects. All of our paced breathing conditions required comparable levels of attention, yet rapid breathing failed to produce analgesia. More importantly, the analgesia observed during the distraction condition (increased pain threshold) was not accompanied by the cardiac effects observed during slow deep breathing. This suggests that distraction may decrease pain, but the mechanisms underlying this effect are likely different from those underlying respiratory-induced analgesia. This hypothesis is consistent with recent functional imaging studies which show that distraction-induced pain relief is primarily a cortical phenomenon, involving increased activity in prefrontal and sensory-discriminative regions of the cortex (19, 20).

In conclusion, this is the first experimental study to systematically control for breathing frequency and distraction effects and to show that respiratory-induced analgesia powerfully reduces pain in healthy subjects. The combined cardiorespiratory and antinociceptive effects observed during slow deep breathing suggest that the modulation of HR and pain share a common neurophysiological pathway. Our results, therefore, support the use of slow deep breathing as an inexpensive and valuable adjunct to the current treatment of pain.

## **Acknowledgments**

This research was supported by Dr. Marchand's research grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and by a postdoctoral scholarship from the Fond de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) given to Philippe Goffaux. The authors wish to thank all subjects for their participation.

## **Reference List**

1. Kitko J. Rhythmic breathing as a nursing intervention. *Holist Nurs Pract* 2007;21:85-88.
2. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR. Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006;35:269-276.
3. Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:1-10.
4. Radaelli A, Raco R, Perfetti P, Viola A, Azzellino A, Signorini MG, Ferrari AU. Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *J Hypertens* 2004;22:1361-1370.
5. Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129-142.

6. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000;25:177-191.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
8. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci* 2001;90:47-56.
9. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-648.
10. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45-56.
11. Triedman JK, Saul JP. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. *Circulation* 1994;89:169-179.
12. Randich A, Maixner W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 1984;8:343-367.

13. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:395-414.
14. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE, Hoag JB, Seidel H, Eckberg DL. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol* 1998;274:H709-H718.
15. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Hamer RM. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med* 2003;65:796-805.
16. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, Bernardi L. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:714-718.
17. Reyes Del Paso GA, Cea JI, Gonzalez-Pinto A, Cabo OM, Caso R, Brazal J, Martinez B, Hernandez JA, Gonzalez MI. Short-term effects of a brief respiratory training on baroreceptor cardiac reflex function in normotensive and mild hypertensive subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:37-49.
18. Bloomfield DM, Zweibel S, Bigger JT, Jr., Steinman RC. R-R variability detects increases in vagal modulation with phenylephrine infusion. *Am J Physiol* 1998;274:H1761-H1766.
19. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004;109:399-408.

20. Dunckley P, Aziz Q, Wise RG, Brooks J, Tracey I, Chang L. Attentional modulation of visceral and somatic pain. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:569-577.

## **CHAPITRE 5 : DISCUSSION**

Le but primaire de cette étude était de déterminer si la respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque peuvent réduire la sensibilité à la douleur. À notre connaissance, aucune étude expérimentale n'a évalué l'efficacité analgésique de la respiration lente et profonde ou du biofeedback cardiaque, alors que seulement quelques études cliniques supportent l'efficacité de ces techniques simples pour réduire la douleur. Par contre, les effets de la respiration lente et profonde sur le système cardiovasculaire sont connus depuis plusieurs années. D'autre part, il a été proposé qu'il existe un lien entre le système cardiovasculaire et la modulation de la douleur (Bruehl et Chung, 2004). Ainsi, nous avons exploré la possibilité que les effets cardiovasculaires de la respiration lente (6 RPM) et du biofeedback cardiaque soient accompagnés d'effets analgésiques.

### **5.1 Effets sur la respiration :**

Les différentes conditions étaient associées à d'importants changements respiratoires, tels qu'attendus. Les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque étaient caractérisées par des respirations plus lentes et plus profondes, alors que les conditions 16 RPM et distraction étaient caractérisées par une respiration plus rapide par rapport au niveau de base. Il a été surprenant pour nous de voir que dans la condition 16 RPM, l'amplitude des respirations était plus grande (mais non significativement) que dans la condition niveau de base (respiration naturelle). Or, physiologiquement, une relation inverse entre le rythme respiratoire et l'amplitude des respirations est habituellement présente (Cooke et al., 1998). Puisque le rythme respiratoire était plus rapide dans la condition 16 RPM, on aurait pu s'attendre à une

diminution de l'amplitude des respirations. Il est important de rappeler que la profondeur des respirations n'était pas contrôlée dans aucune des conditions expérimentales. Bien que ce résultat soit à l'encontre de nos attentes, aucun sujet n'a rapporté avoir des symptômes d'hyperventilation.

## **5.2 Effets sur la sensibilité à la douleur :**

Dans notre étude, les conditions de respiration lente et profonde étaient toujours associées à une diminution de la sensibilité à la douleur thermique. Le seuil de douleur et le seuil de tolérance étaient plus élevés dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque par rapport au niveau de base. Ces effets n'ont pas été systématiquement observés dans les autres conditions. En moyenne, le seuil de douleur et le seuil de tolérance ont augmenté d'environ 1°C dans les conditions de respiration lente et profonde. Cette augmentation peut paraître minime, mais il a été démontré que la relation entre la température et la douleur évaluée avec une échelle visuelle analogue est exponentielle (Price et al., 1983). Dans notre étude, la différence moyenne de température entre le seuil de douleur et le seuil de tolérance était de 3,3°C. Une augmentation de seulement 1°C pour le seuil de douleur et le seuil de tolérance correspond donc à une diminution importante de la perception de la douleur.

Ces résultats sont en accord avec les quelques études cliniques qui supportent l'efficacité de la respiration lente et profonde pour réduire la douleur (Friesner et al., 2006 ; Miller et al., 1990). De plus, il s'agit de la première étude expérimentale dans laquelle la stimulation douloureuse était standardisée et dans laquelle la respiration était contrôlée. D'autre part, l'effet de la distraction se limite au

seuil de douleur, ce qui suggère que la distraction a un effet hypoalgésique, mais préserve le réflexe de protection à une douleur intense.

Afin de mieux apprécier les différences entre les différentes conditions, nous avons calculé les différences entre la condition niveau de base et chacune des autres conditions. La condition biofeedback cardiaque a produit une plus grande augmentation du seuil de douleur que la condition 16 RPM. La condition biofeedback cardiaque a aussi produit une augmentation du seuil de tolérance plus importante que les conditions 16 RPM et distraction. Ainsi, la condition biofeedback cardiaque est la condition qui a diminué le plus la sensibilité à la douleur thermique par rapport aux autres conditions. La condition 6 RPM a augmenté le seuil de tolérance de manière plus importante que la condition 16 RPM ce qui suggère une efficacité analgésique légèrement inférieure à la condition biofeedback cardiaque. La condition distraction a produit une plus grande augmentation du seuil de douleur que la condition 16 RPM ce qui suggère aussi que la distraction a un effet hypoalgésique modéré, mais que le réflexe de protection (seuil de tolérance) est maintenu. Finalement, la condition 16 RPM n'a eu aucun effet notable sur la sensibilité à la douleur thermique.

Cette étude ne permet pas de dire s'il y a un réel avantage à utiliser le biofeedback cardiaque plutôt que la respiration à 6 RPM dans la pratique. Bien que le biofeedback semble avoir un effet analgésique légèrement supérieur à la respiration à 6 RPM, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces conditions. Il est important de rappeler que le rythme respiratoire, la profondeur des respirations et les index autonomiques cardiaques étaient

comparables dans ces deux conditions. Les effets du biofeedback cardiaque semblent être produits en majorité par la respiration lente (à une fréquence d'environ 0,1Hz) et profonde. Par contre, cette étude ne permet pas de discerner clairement les effets de biofeedback cardiaque de ceux de la respiration lente et profonde. Le biofeedback cardiaque peut ainsi être considéré comme un moyen d'ajuster la fréquence respiratoire afin de maximiser la VRC et de réduire la douleur.

La respiration à 6 RPM est plus simple à utiliser et ne requiert pas de logiciel comme le biofeedback cardiaque. De plus, cette technique est peu coûteuse et pourrait être utilisée comme traitement complémentaire à un traitement pharmacologique. La respiration lente (à environ 6 RPM) serait donc plus facile à implanter en clinique. Par contre, il est important de noter que les participants de cette étude étaient tous en bonne santé. Chez cette population, le rythme respiratoire associé aux plus grandes fluctuations du rythme cardiaque (i.e. fréquence de résonance) était de 5,5 RPM (0,092Hz) donc très près de 6 RPM (0,1Hz). Par contre, la fréquence de résonance ne serait peut être pas aussi près de 6 RPM chez une autre population. Par exemple, il a été démontré que les personnes souffrant de neuropathie diabétique avaient des oscillations cardiovasculaires maximales avec une fréquence respiratoire plus basse que 0,1Hz et que cette réduction semblait corrélée avec la sévérité de la neuropathie (Bernardi et al., 2001). Dans de tels cas (i.e. fréquence de résonance différente de 0,1Hz), il est possible que les effets analgésiques du biofeedback soient supérieurs à ceux de la respiration à 6 RPM. Il serait important de déterminer si les effets analgésiques de la respiration lente et profonde dépendent de la réponse cardiovasculaire tel que proposé par notre

hypothèse. On pourrait ainsi savoir s'il y a un réel avantage à utiliser le biofeedback cardiaque plutôt que la respiration à 6 RPM chez des sujets sains.

Cette étude démontre que la respiration lente et profonde diminue la sensibilité à la douleur thermique, mais il serait également intéressant d'étudier les effets sur d'autres types de sensation douloureuses (par exemple la pression, le froid, une douleur inflammatoire, une douleur ischémique, tolérance aiguë, etc.). Il pourrait aussi être intéressant de déterminer si cette intervention influence plus certaines composantes de la douleur, ce qui pourrait permettre de mieux cibler dans quelles situations l'utiliser. Le seuil de douleur est principalement associé à l'aspect sensoriel de la douleur alors que le seuil de tolérance à la douleur est aussi associé à la composante émotionnelle de la douleur (Rainville et al., 1992). Seulement les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque ont augmenté le seuil de tolérance, ce qui suggère que ces conditions pourraient aussi diminuer la composante émotionnelle de la douleur. D'autre part, la respiration lente et profonde est fréquemment utilisée comme méthode de relaxation, cette technique pourrait être utile dans les cas où la douleur est accompagnée d'un état d'anxiété important ou avec des personnes qui sont généralement anxieuses, puisque l'anxiété semble exacerber la douleur.

### **5.3 Effets sur l'activité cardiaque :**

Les analyses de la VRC dans le domaine temporel et fréquentiel nous renseignent sur les fluctuations du RC (amplitude et fréquence) et indirectement sur les niveaux d'activité autonome qui génèrent celles-ci.

### **5.3.1 Mesures dans le domaine temporel :**

Les différentes conditions ont eu peu d'effet sur le RC moyen, mis à part la condition 16 RPM, dans laquelle le RC moyen était plus élevé que dans la condition niveau de base (augmentation moyenne de 3,5 BPM). Ceci nous a surpris puisqu'il est rapporté dans la littérature que le fait de modifier le rythme respiratoire n'a pas d'effet notable sur le RC moyen (Song et Lehrer, 2003). Ce résultat pourrait être dû au fait que l'amplitude et le rythme des respirations étaient plus grands dans cette condition et suggère une augmentation de l'activité sympathique cardiaque.

Les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque ont augmenté la VRC (déviations standard des intervalles NN ou SDNN) de manière importante. Ainsi, bien que le RC moyen était comparable dans ces conditions et dans la condition niveau de base, la VRC était beaucoup plus grande par rapport aux autres conditions. Les conditions de respiration lente et profonde étaient aussi associées à une augmentation de l'activité vagale cardiaque (racine carrée de la moyenne des différences des intervalles RR successifs au carré ou RMSSD et amplitude de l'ASR normalisée ou différence sommet-vallée). Il a été démontré que la RMSSD n'est pas significativement affectée par le rythme respiratoire (Penttilä et al., 2001), ce qui supporte l'hypothèse que la respiration lente et profonde n'est pas entièrement responsable de l'augmentation de l'activité vagale cardiaque. Ainsi, un autre phénomène, comme le phénomène de résonance cardiovasculaire, pourrait être impliqué dans l'augmentation de la valeur de la RMSSD observée dans les conditions de respiration lente et profonde.

Les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque étaient aussi associées à une très grande augmentation de l'amplitude de l'ASR normalisée. L'amplitude de l'ASR est utilisée comme index du contrôle vagal du cœur (Katona et al., 1975; Grossman et al., 1993), mais il est possible que l'activité sympathique cardiaque influence cette mesure (Grossman et Taylor, 2007). Il est par contre possible de normaliser l'amplitude de l'ASR, afin de retirer la composante sympathique et ainsi d'obtenir un index fiable de l'activité vagale cardiaque (Grossman et Taylor, 2007). L'augmentation de l'ASR normalisée obtenue dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque est donc attribuable à une augmentation de l'activité vagale cardiaque. L'amplitude de l'ASR a aussi été utilisée comme un index de la réponse réflexe vagale cardiaque des barorécepteurs (Eckberg, 1983; Bernardi et al., 1992; Sleight et al., 1995). En effet, l'amplitude de l'ASR est une mesure des décélérations moyennes du RC qui sont principalement causées par l'activité des baroréflexes. Ainsi, nous croyons que les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque sont associées à une augmentation de l'activité baroréflexe ce qui est suggéré par l'importante augmentation phasique de l'activité vagale cardiaque dans ces conditions.

### **5.3.2 Mesures dans le domaine fréquentiel :**

Les analyses de l'ECG dans le domaine fréquentiel permettent d'étudier les fréquences ainsi que l'amplitude des oscillations du RC. Le spectre de puissance obtenu avec une transformée de Fourier permet de séparer les différentes composantes oscillatoires des intervalles NN et de quantifier l'amplitude de celles-ci. On obtient généralement deux principaux pics correspondant aux deux plus importantes sources de VRC. À des fins pratiques, l'analyse évalue l'amplitude des

pics compris dans deux gammes de fréquence ; les hautes fréquences (HF ou *high frequency*) (0.15-0.4Hz) et les basses fréquences (LF pour *low frequency*) (0.05-0.15Hz). Un premier pic est observé dans la gamme des basses fréquences, généralement autour de 0,1Hz . Ce pic reflète les oscillations lentes de la PA connues sous le nom de ondes de Mayer, qui sont transférées via les baroréflexes en de lentes fluctuations cardiaques. Ces oscillations lentes causées par les baroréflexes dépendent des réponses vagales cardiaques, mais sont aussi influencées par des réponses lentes adrénergiques (sympathique). Dans des conditions de respiration normale (respiration à une fréquence supérieure à 0,15Hz), la composante LF n'est pas reliée à la respiration. Un deuxième pic est observé dans la gamme des hautes fréquences (HF). Ce pic reflète l'activité vagale responsable de l'ASR.

Une grande augmentation de la composante LF a été observée dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque alors qu'aucune différence n'a été observée dans la composante HF pour aucune condition. En fait, nous avons observé un pic de très grande amplitude autour de 0,1Hz dans ces conditions pour tous les participants. L'importante augmentation de la composante LF avec une respiration lente (0,1Hz) a fréquemment été rapportée dans la littérature (Cooke et al., 1998 ; Vaschillo et al., 2006 ; Lehrer et al., 2003). Cette augmentation serait attribuable à un « déplacement » du pic correspondant à l'ASR (HF), qui se trouve généralement dans la composante HF, dans la composante LF. En fait, la fréquence du pic associé à l'ASR dépend de la fréquence respiratoire, alors que le pic observé dans la composante LF (généralement autour de 0,1Hz) ne varie pas en fonction du rythme respiratoire. Ainsi, dans les conditions associées à une respiration à une

fréquence autour de 0,1Hz, soit les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque, il s'est produit une « superposition » du pic associé à l'ASR et du pic à 0,1Hz. L'activité de la composante LF est ainsi augmentée de manière importante. On aurait aussi pu s'attendre à une diminution de l'activité de la composante HF dans ces conditions, mais celle-ci n'était pas significative. L'activité de la composante LF dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque est significativement plus élevée que la somme des composantes HF et LF dans les autres conditions (données non présentées, toutes les valeurs de  $p < 0,001$ ). Ceci suggère qu'il ne s'agit pas d'un simple déplacement du pic correspondant à l'ASR dans la composante LF. Le phénomène de résonance cardiovasculaire pourrait être responsable des importants effets sur la VRC observés dans ces conditions.

Il est intéressant de noter que la composante LF (Cevese et al., 2001; Koh et al., 1994; Bernardi et al., 1994; Castiglioni et al., 2007; Moak et al., 2007) et la composante HF (ASR) (Bloomfield et al., 1998; Piepoli et al., 1997; Keyl et al., 2000) de la VRC ont été attribués à l'activité vagale cardiaque des baroréflexes chez des individus sains. Ainsi, l'importante augmentation de l'activité de la composante LF observée dans cette étude pourrait aussi être attribuable à une augmentation de l'activité baroréflexe. L'augmentation de l'activité baroréflexe augmente l'activité vagale cardiaque de manière phasique ce qui cause de lentes (0,1Hz) oscillations du RC de très grande amplitude. De plus, cette augmentation de l'activité baroréflexe pourrait être responsable de la diminution de la sensibilité à la douleur observée dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque.

#### **5.4 Stimulation des baroréflexes par la respiration à 6 RPM et par le biofeedback cardiaque :**

Tel que mentionné précédemment, la respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque ont des effets cardiovasculaires importants. Plus précisément, ces conditions ont permis d'augmenter l'amplitude de l'ASR, la valeur de RMSSD et la composante LF de la VRC qui sont toutes reliées à l'activité vagale cardiaque et l'activité des baroréflexes. Ces augmentations seraient attribuables à un phénomène de résonance du système cardiovasculaire et une importante activation des barorécepteurs (Vaschillo et al., 2006). Selon Vaschillo, cette activation des barorécepteurs causerait aussi une augmentation de la sensibilité des baroréflexes (Vaschillo et al., 2006). Par contre, nous n'avons pas mesuré la PA en continue dans cette étude et il n'est donc pas possible d'évaluer la sensibilité des baroréflexes.

L'augmentation de la réponse efférente cardiaque des baroréflexes observée dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque pourrait être causée par une plus grande activation des barorécepteurs et/ou par une augmentation de la sensibilité des baroréflexes. L'augmentation de l'activité baroréflexe, et plus particulièrement, de l'activité au niveau du NTS pourrait être responsable de la diminution de la sensibilité à la douleur observée dans ces conditions (Bruehl et Chung, 2004). Les effets cardiovasculaires du biofeedback cardiaque semblent être attribuables en grande partie à la respiration lente et profonde. Une étude a démontrée que le niveau d'oxygénation du sang dans le tronc cérébral est plus grand avec une respiration à 6 RPM qu'à 15 RPM, suggérant une augmentation de l'activité dans cette partie du cerveau (Liou et al., 2005). Par contre, à notre connaissance, il

n'y a pas de preuve directe que l'activité du NTS, qui se trouve dans le tronc cérébral, est augmentée avec une respiration à 6 RPM.

### **5.5 Distraction et douleur :**

Il est connu depuis longtemps que le fait de détourner l'attention du stimulus douloureux permet de diminuer la douleur. L'efficacité de la distraction pour réduire la douleur dépend de plusieurs facteurs (type de distraction, de douleur, de personnalité, etc.). Dans notre étude, nous avons utilisé le jeu vidéo Tetris® comme distraction. Il a été démontré que ce jeu vidéo peut être utilisé comme distraction pour réduire la douleur expérimentale (Petrovic et al., 2000; Edwards et al., 2007). La distraction a augmenté le seuil de douleur par rapport au niveau de base, mais n'a eu aucun effet sur le seuil de tolérance. La condition distraction a été incluse dans cette étude afin de pouvoir comparer les effets analgésiques et cardiaques de la distraction et des autres conditions.

Dans les conditions 6 RPM et 16 RPM, les participants avaient reçu comme instruction de maintenir un rythme respiratoire en suivant une barre qui monte et descend à une vitesse prédéterminée (logiciel *EZ air™*), alors que dans la condition biofeedback cardiaque les participants devaient suivre les fluctuations naturelles de leur RC avec leur respiration (logiciel *Freeze-frame™*). Les participants visualisaient un écran d'ordinateur dans ces conditions. Ceci a nécessairement requis un certain niveau d'attention et pourrait avoir modifié la perception de la douleur par un effet de distraction. Malgré cette possibilité, nous n'associons pas les effets analgésiques observés dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque à des effets de distraction bien que la distraction ait pu contribuer à la diminution de la sensibilité à la

douleur. Les conditions de respiration contrôlée et de biofeedback cardiaque ont requis des niveaux comparables d'attention, mais la condition 16 RPM n'a eu aucun effet sur la perception de la douleur. Ainsi, bien que les conditions de respiration contrôlée et la condition de biofeedback cardiaque ont requis un certain niveau d'attention, celui-ci était plus faible que le jeu vidéo Tetris®, qui demande beaucoup plus de réflexion.

Selon une étude de neuro-imagerie, la distraction agirait sur le cortex cingulo-frontal qui active la substance grise périaqueducule et la partie postérieure du thalamus (Valet et al., 2004). Il est important de rappeler que la distraction et la condition 16 RPM n'ont eu aucun effet sur la VRC et donc, probablement pas non plus sur les structures impliquées dans la régulation cardiovasculaire comme le NTS. Nous croyons donc que la distraction et les conditions associées à une respiration lente agissent probablement via des mécanismes d'action différents.

### **5.6 Anxiété et douleur :**

Tel que mentionné précédemment, un niveau d'anxiété élevé semble être associé à une sensibilité à la douleur plus élevée. Ainsi, plusieurs études ont tenté de réduire la douleur avec des techniques de relaxation (Kwekkeboom et Gretarsdottir, 2006 ; Seers et Carroll, 1998 ; Carroll et Seers, 1998). La respiration lente et profonde est fréquemment utilisée dans les techniques de relaxation. Le biofeedback cardiaque a aussi été utilisé pour gérer les émotions négatives comme l'anxiété (McCarty et al., 1995). Il est donc possible que la diminution de sensibilité à la douleur observée dans les conditions 6 RPM et biofeedback cardiaque soit aussi due à une diminution de l'anxiété. Afin de réduire l'anxiété liée aux stimulations

douloureuses, nous avons inclus un pré-test lors duquel les participants pouvaient se familiariser avec les stimulations thermiques. Par contre, nous n'avons pas mesuré l'état d'anxiété après chaque condition.

Il est intéressant de noter que l'activation des barorécepteurs avec les méthodes de succion du cou a aussi été associée à des effets généraux d'inhibition du système nerveux central comme une diminution de l'anxiété (Dworkin et al., 1994 ; Mini et al., 1995). Il a été démontré que les individus avec un trait d'anxiété élevé ont une activité baroréflexe et une activité vagale cardiaque (ASR) plus faible que des individus avec un trait d'anxiété normal (Watkins et al., 1998 ; Virtanen et al., 2003 ; Friedman, 2007). Il semble donc exister un lien entre l'anxiété et l'activité vagale cardiaque. Ainsi, l'activation des baroréflexes avec la respiration lente et profonde diminue la sensibilité à la douleur et possiblement aussi l'anxiété. Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de ces techniques pour réduire la douleur dans les cas où l'aspect émotionnel de la douleur est affecté, comme par exemple, dans le cas de personnes avec une douleur chronique ayant vécu un stress post-traumatique ou avec un trait anxieux très élevé.

### **5.7 Forces de l'étude :**

Une des principales forces de cette étude provient du fait que nous avons utilisé une douleur expérimentale et comparée celle-ci dans différentes conditions en utilisant un modèle intra-sujet. En mesurant le seuil de douleur et de tolérance dans différentes conditions de respiration ou de distraction chez la même personne, il est possible de comparer les effets des conditions sur la perception de la douleur en éliminant la variabilité entre les sujets. Dans le cas du seuil de douleur et de

tolérance, ceci est très important puisqu'il existe une grande variabilité entre les personnes qui peut être influencée par une multitude de facteurs (sexe, ethnie, âge, etc.), alors que la variabilité intra-sujet est généralement faible. Une autre force de l'étude est que nous avons évalué l'effet de la distraction qui est inévitablement présent dans toutes les études expérimentales qui manipulent la respiration. La mesure de la respiration nous a aussi permis de confirmer que les participants respectaient bien les consignes pour les conditions de respiration contrôlées et que l'apprentissage était simple et facile. La mesure de l'ECG et les analyses de la VRC nous ont aussi permis d'explorer certains changements qui se sont produits au niveau du SNA.

#### **5.8 Limites :**

Bien que les effets cardiovasculaires semblent offrir une explication plausible des effets sur la perception de la douleur observés dans cette étude, d'autres facteurs peuvent aussi avoir contribué. Entre autre, il est possible que les différentes conditions aient eu des effets différents sur le niveau d'anxiété des participants. En effet, les conditions distraction et biofeedback cardiaque ont pu être considéré comme stressantes par certains participants bien qu'aucune pression n'a été exercée sur les participants et qu'une période d'habitué avant les tests de douleur (jusqu'à 10 minutes) pouvait permettre aux participants de s'habituer à faire les tâches demandées et ainsi de diminuer leur niveau d'anxiété. De plus, aucune suggestion de relaxation n'a été faite durant les différentes conditions.

Il est important de noter que nous avons utilisé des index de l'activité vagale cardiaque, mais nous n'avons pas mesuré la PA en continue, la sensibilité des

baroréflexes ou l'activité des structures impliquées dans les baroréflexes (NTS). Par contre, plusieurs études suggèrent que ces index d'activité autonome cardiaque sont fortement corrélés à l'activité des baroréflexes. Des études futures pourraient inclure des mesures d'électroencéphalographie et/ou de résonance magnétique fonctionnelle, afin de mieux caractériser les mécanismes d'action sous-jacent à l'analgésie induite par la respiration lente et profonde.

## CHAPITE 6 : CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons étudié les effets de la respiration contrôlée sur la perception de douleur thermique chez des individus en santé. Nous avons également inclus une condition de biofeedback cardiaque dans laquelle les participants devaient manipuler leur respiration de manière à d'obtenir de très grandes oscillations de leur RC. La respiration à un rythme de 6 respirations par minute et le biofeedback cardiaque ont diminué la sensibilité à la chaleur. Les effets analgésiques du biofeedback cardiaque semblent provenir en grande partie de la respiration lente et profonde.

Il est important de noter, qu'à notre connaissance, il s'agit de la première étude expérimentale à avoir évaluée chez des sujets sains l'effet de la respiration sur la perception de la douleur, alors que seulement quelques études cliniques ont démontré que la respiration lente et profonde a un effet analgésique. Les effets de la respiration sur la modulation cardiovasculaire sont connus depuis longtemps, mais de récentes avancées nous permettent de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents. Nous avons utilisé plusieurs marqueurs de la variabilité du rythme cardiaque afin d'explorer les réponses autonomiques impliquées dans la régulation de l'activité cardiaque et possiblement aussi impliquées dans la modulation de la douleur. Ceci nous a permis de formuler une hypothèse quant au mécanisme d'action responsable de la diminution de la sensibilité à la douleur et de l'augmentation de l'activité cardiaque vagale observées conjointement dans les conditions de respiration à 6 RPM et biofeedback cardiaque.

Bien que la distraction ait aussi un effet analgésique, ce patron de réponse autonome n'a été observé seulement que dans les conditions de respiration lente et profonde. Lors de la respiration à une fréquence d'environ 0,1Hz (6 RPM), les oscillations de la PA causées par la respiration (ondes de Traube-Hering) et les oscillations lente de la PA (ondes de Mayer) ont la même fréquence ce qui entraîne un phénomène de résonance dans le système cardiovasculaire (Vaschillo et al., 2006). Les oscillations de la PA systolique ont alors une amplitude maximale (Cooke et al., 1998), ce qui activerait de manière importante et phasique les barorécepteurs. L'activité baroréflexe serait plus grande et une augmentation de l'activité vagale cardiaque serait alors observée. Plusieurs études ont aussi suggéré que l'activation des baroréflexes a également des effets analgésiques. Ainsi, nous croyons que la respiration à 6 RPM et le biofeedback cardiaque activent les baroréflexes se qui serait possiblement responsable de leur effet analgésique. La respiration lente et profonde est une méthode simple, rapide, peu coûteuse, sécuritaire et relativement efficace pour réduire la douleur aiguë.

## **REMERCIEMENTS**

Premièrement, je tiens à remercier mes directeurs de recherche, Dre Sylvie Lafrenaye, MD, MSc. et Dr Serge Marchand, Ph.D., pour leur appui dans ce projet de recherche très original, toutes les heures qu'ils m'ont accordé, leur support financier, mais surtout pour leurs précieux conseils qui m'ont servis de points d'appui dans la réalisation de cette étude et de ma Maîtrise.

J'aimerais également remercier tous les membres de l'équipe de recherche sur la douleur. Un merci particulier à Dr Philippe Goffaux pour toutes les recommandations qui m'ont beaucoup fait avancer tant sur le plan professionnel que personnel. J'aimerais aussi remercier le Dr Pierre Rainville pour ces judicieux conseils par rapport à la rédaction de l'article. Naturellement, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participées à ce projet de recherche. J'aimerais finalement remercier mes parents, ma famille et tous mes amis qui m'ont supportés et encouragés.

## Références

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

Midwifery management of pain in labor. The CNM Data Group. *J Nurse Midwifery* 1998;43(2):77-82.

Aicher SA, Randich A. Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. *Pain* 1990;42:103-119.

al'Absi M, Buchanan T, Lovallo WR. Pain perception and cardiovascular responses in men with positive parental history for hypertension. *Psychophysiology* 1996;33:655-661.

Allen MT, Crowell MD. Patterns of autonomic response during laboratory stressors. *Psychophysiology* 1989;26:603-614.

Allen MT, Shelley KS, Boquet AJ, Jr. A comparison of cardiovascular and autonomic adjustments to three types of cold stimulation tasks. *Int J Psychophysiol* 1992;13:59-69.

Angrilli A, Mini A, Mucha RF, Rau H. The influence of low blood pressure and baroreceptor activity on pain responses. *Physiol Behav* 1997;62:391-397.

Atsberger DB. Relaxation therapy: its potential as an intervention for acute postoperative pain. *J Post Anesth Nurs* 1995;10:2-8.

Bernardi L, Rossi M, Ricordi L. Clinical assessment of respiratory sinus arrhythmia by computerized analysis of RR interval and respiration. *G Ital Cardiol* 1992;22:517-529.

Bernardi L, Leuzzi S, Radaelli A, Passino C, Johnston JA, Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clin Sci (Lond)* 1994;87:649-654.

Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001;19:2221-2229.

Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci* 2001;90:47-56.

Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001;19:2221-2229.

Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tamarin R. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:143-145.

Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 1993;30:183-196.

Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate

variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-648.

Bloomfield DM, Zweibel S, Bigger JT, Jr., Steinman RC. R-R variability detects increases in vagal modulation with phenylephrine infusion. *Am J Physiol* 1998;274:H1761-H1766.

Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain* 1996;64:123-128.

Boscan P, Paton JF. Integration of cornea and cardiorespiratory afferents in the nucleus of the solitary tract of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1278-H1287.

Bossut DF, Maixner W. Effects of cardiac vagal afferent electrostimulation on the responses of trigeminal and trigeminothalamic neurons to noxious orofacial stimulation. *Pain* 1996;65:101-109.

Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. *Pain* 2002;96:227-237.

Bruehl S, Carlson CR, McCubbin JA. The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain* 1992;48:463-467.

Bruehl S, Chung OY, Ward P, Johnson B, McCubbin JA. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain* 2002;100:191-201.

Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:395-414.

Carroll D, Seers K. Relaxation for the relief of chronic pain: a systematic review. *J Adv Nurs* 1998;27:476-487.

Castiglioni P, Di RM, Veicsteinas A, Parati G, Merati G. Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1502-R1509.

Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol* 2001;531:235-244.

Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE, Hoag JB, Seidel H, Eckberg DL. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol* 1998;274:H709-H718.

DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 1987;253:H680-H689.

del Paso GA, Gonzalez MI. Modification of baroreceptor cardiac reflex function by biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2004;29:197-211.

Droste C, Kardos A, Brody S, Greenlee MW, Roskamm H, Rau H. Baroreceptor stimulation: pain perception and sensory thresholds. *Biol Psychol* 1994;37:101-113.

Dunckley P, Aziz Q, Wise RG, Brooks J, Tracey I, Chang L. Attentional modulation of visceral and somatic pain. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:569-577.

Duschek S, Muck I, Reyes Del Paso GA. Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals. *Int J Psychophysiol* 2007;65:193-200.

Dworkin BR, Filewich RJ, Miller NE, Craigmyle N, Pickering TG. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension. *Science* 1979;205:1299-1301.

Dworkin BR, Elbert T, Rau H, Birbaumer N, Pauli P, Droste C, Brunia CH. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6329-6333.

Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983;54:961-966.

Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003;548:339-352.

Edwards L, Ring C, McIntyre D, Carroll D. Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle. *Psychophysiology* 2001;38:712-718.

Edwards L, McIntyre D, Carroll D, Ring C, Martin U. The human nociceptive flexion reflex threshold is higher during systole than diastole. *Psychophysiology* 2002;39:678-681.

Edwards L, McIntyre D, Carroll D, Ring C, France CR, Martin U. Effects of artificial and natural baroreceptor stimulation on nociceptive responding and pain. *Psychophysiology* 2003;40:762-769.

Edwards L, Ring C, France CR, al'Absi M, McIntyre D, Carroll D, Martin U. Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in

patients with hypertension and individuals at risk for hypertension. *Biol Psychol* 2007;76:72-82.

France CR, Suchowiecki S. Assessing supraspinal modulation of pain perception in individuals at risk for hypertension. *Psychophysiology* 2001;38:107-113.

France CR, Froese SA, Stewart JC. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain* 2002;98:101-108.

Friedman BH. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 2007;74:185-199.

Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR. Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006;35:269-276.

Fuller BF. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. *Int J Psychophysiol* 1992;12:81-86.

Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension* 1996;28:494-504.

Gold JI, Kim SH, Kant AJ, Joseph MH, Rizzo AS. Effectiveness of virtual reality for pediatric pain distraction during i.v. placement. *Cyberpsychol Behav* 2006;9:207-212.

Grossman P, Svebak S. Respiratory sinus arrhythmia as an index of parasympathetic cardiac control during active coping. *Psychophysiology* 1987;24:228-235.

Grossman P, Kollai M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal tone, and respiration: within- and between-individual relations. *Psychophysiology* 1993;30:486-495.

Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007;74:263-285.

Guasti L, Cattaneo R, Daneri A, Bianchi L, Gaudio G, Regazzi MB, Grandi AM, Bertolini A, Restelli E, Venco A. Endogenous beta-endorphins in hypertension: correlation with 24-hour ambulatory blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1243-1248.

Guieu R, Serratrice G. Identifying the afferents involved in movement-induced pain alleviation in man. *Brain* 1992;115:1073-1079.

Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:1-10.

Hayward LF, Riley AP, Felder RB.  $\alpha(2)$ -Adrenergic receptors in NTS facilitate baroreflex function in adult spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2336-H2345.

Heller PH, Perry F, Naifeh K, Gordon NC, Wachter-Shikura N, Levine J. Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain. *Pain* 1984;18:33-40.

Hilgard JR, LeBaron S. Relief of anxiety and pain in children and adolescents with cancer: quantitative measures and clinical observations. *Int J Clin Exp Hypn* 1982;30:417-442.

Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:H620-H629.

Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain* 1997;13:308-312.

Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffeis M, Rossi M, Bernardi L. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:714-718.

Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, Malinovsky I, Radvanski D, Hassett A. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:19-30.

Kardos A, Rau H, Greenlee MW, Droste C, Roskamm H. Comparison of two mechanical carotid baroreceptor stimulation techniques. *Acta Physiol Hung* 1995;83:121-133.

Kato Y, Kowalski CJ, Stohler CS. Habituation of the early pain-specific respiratory response in sustained pain. *Pain* 2001;91:57-63.

Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975;39:801-805.

Keyl C, Dambacher M, Schneider A, Passino C, Wegenhorst U, Bernardi L. Cardiocirculatory coupling during sinusoidal baroreceptor stimulation and fixed-frequency breathing. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:113-124.

Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 2000;55:1167-1171.

Kitko J. Rhythmic breathing as a nursing intervention. *Holist Nurs Pract* 2007;21:85-88.

Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha CY, Eckberg DL. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *J Physiol* 1994;474:483-495.

Kwekkeboom KL, Gretarsdottir E. Systematic review of relaxation interventions for pain. *J Nurs Scholarsh* 2006;38:269-277.

Lawrence AJ, Jarrott B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Prog Neurobiol* 1996;48:21-53.

LeBars D, Dickenson AH, Rivot JP, Chitour D, Chaouch A, Kraus E, Besson JM. [Are bulbo-spinal serotonergic systems involved in the detection of nociceptive messages? (author's transl)]. *J Physiol (Paris)* 1981;77:463-471.

Lehrer P, Smetankin A, Potapova T. Respiratory sinus arrhythmia biofeedback therapy for asthma: a report of 20 unmedicated pediatric cases using the Smetankin method. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000;25:193-200.

Lehrer P, Vaschillo E, Lu SE, Eckberg D, Vaschillo B, Scardella A, Habib R. Heart rate variability biofeedback: effects of age on heart rate variability, baroreflex gain, and asthma. *Chest* 2006;129:278-284.

Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Hamer RM. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med* 2003;65:796-805.

Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Scardella A, Siddique M, Habib RH. Biofeedback treatment for asthma. *Chest* 2004;126:352-361.

Levy, M.N., Pappano A.J. (2007). *Cardiovascular Physiology*. Ninth Edition Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.

Liou CH, Hsieh CW, Hsieh CH, Wang CH, Lee SC, Chen JH. Comparison of fMRI BOLD Effect and Arterial Pulsation Harmonic Distribution among Different Breathing Rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005;5:5313-5316.

Maixner W, Touw KB, Brody MJ, Gebhart GF, Long JP. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1982;237:137-145.

Marchand, S. (1998). *Le phénomène de la douleur*. Montréal : Chenelière/McGraw-Hill.

McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995;76:1089-1093.

McCraty R, Atkinson M, Tomasino D. Impact of a workplace stress reduction program on blood pressure and emotional health in hypertensive employees. *J Altern Complement Med* 2003;9:355-369.

McCubbin JA, Helfer SG, Switzer FS, III, Galloway C, Griffith WV. Opioid analgesia in persons at risk for hypertension. *Psychosom Med* 2006;68:116-120.

Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.

Miller KM, Perry PA. Relaxation technique and postoperative pain in patients undergoing cardiac surgery. *Heart Lung* 1990;19:136-146.

Mimnaugh L, Winegar M, Mabrey Y, Davis JE. Sensations experienced during removal of tubes in acute postoperative patients. *Appl Nurs Res* 1999;12:78-85.

Mini A, Rau H, Montoya P, Palomba D, Birbaumer N. Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *Int J Psychophysiol* 1995;19:67-77.

Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, Sharabi Y. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm* 2007;4:1523-1529.

Ness TJ, Fillingim RB, Randich A, Backensto EM, Faught E. Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds. *Pain* 2000;86:81-85.

Palermo TM, Drotar D. Prediction of children's postoperative pain: the role of presurgical expectations and anticipatory emotions. *J Pediatr Psychol* 1996;21:683-698.

Penttila J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, Coffeng R, Scheinin H. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol* 2001;21:365-376.

Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006;80:53-83.

Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000;85:19-30.

Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, Johnston J, Bernardi L. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997;95:1813-1821.

Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45-56.

Radaelli A, Raco R, Perfetti P, Viola A, Azzellino A, Signorini MG, Ferrari AU. Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *J Hypertens* 2004;22:1361-1370.

Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 1992;9:265-277.

Randich A, Maixner W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 1984;8:343-367.

Rau H, Brody S, Larbig W, Pauli P, Vohringer M, Harsch B, Kroling P, Birbaumer N. Effects of PRES baroreceptor stimulation on thermal and mechanical pain threshold in borderline hypertensives and normotensives. *Psychophysiology* 1994;31:480-485.

Rau H, Elbert T. Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. *Biol Psychol* 2001;57:179-201.

Ren K, Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of a nociceptive reflex in rats: involvement of spinal opioid and monoamine receptors. *Brain Res* 1988;446:285-294.

Reyes Del Paso GA, Cea JI, Gonzalez-Pinto A, Cabo OM, Caso R, Brazal J, Martinez B, Hernandez JA, Gonzalez MI. Short-term effects of a brief respiratory training on baroreceptor cardiac reflex function in normotensive and mild hypertensive subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:37-49.

Schobel HP, Handwerker HO, Schmieder RE, Heusser K, Dominiak P, Luft FC. Effects of naloxone on hemodynamic and sympathetic nerve responses to pain in normotensive vs. borderline hypertensive men. *J Auton Nerv Syst* 1998;69:49-55.

Seers K, Carroll D. Relaxation techniques for acute pain management: a systematic review. *J Adv Nurs* 1998;27:466-475.

Singewald N, Philippu A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:356-363.

Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernardi L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond)* 1995;88:103-109.

Song HS, Lehrer PM. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003;28:13-23.

Takeda M, Tanimoto T, Ojima K, Matsumoto S. Suppressive effect of vagal afferents on the activity of the trigeminal spinal neurons related to the jaw-opening reflex in rats: involvement of the endogenous opioid system. *Brain Res Bull* 1998;47:49-56.

Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 2005;6:341-347.

Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. *Eur J Pain* 2006;10:603-614.

Triedman JK, Saul JP. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. *Circulation* 1994;89:169-179.

Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004;109:399-408.

Vaschillo E, Lehrer P, Rishé N, Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002;27:1-27.

Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129-142.

Virtanen R, Jula A, Salminen JK, Voipio-Pulkki LM, Helenius H, Kuusela T, Airaksinen J. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity

and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med* 2003;65:751-756.

Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med* 1998;60:498-502.

Zamir N, Segal M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res* 1979;160:170-173.

Zamir N, Simantov R, Segal M. Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Res* 1980;184:299-310.

Zamir N, Maixner W. The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. *Ann N Y Acad Sci* 1986;467:371-384.

**ANNEXES**