



BMJ Open is committed to open peer review. As part of this commitment we make the peer review history of every article we publish publicly available.

When an article is published we post the peer reviewers' comments and the authors' responses online. We also post the versions of the paper that were used during peer review. These are the versions that the peer review comments apply to.

The versions of the paper that follow are the versions that were submitted during the peer review process. They are not the versions of record or the final published versions. They should not be cited or distributed as the published version of this manuscript.

BMJ Open is an open access journal and the full, final, typeset and author-corrected version of record of the manuscript is available on our site with no access controls, subscription charges or pay-per-view fees (<http://bmjopen.bmj.com>).

If you have any questions on BMJ Open's open peer review process please email info.bmjopen@bmj.com

BMJ Open

Benefit of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety in oncologic surgery The COHEC II study trial protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2023-072215
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	26-Jan-2023
Complete List of Authors:	Amraoui, Jibba; Regional Cancer Research Institute Montpellier Bordenave, Lauriane; Gustave Roussy Institute Leclerc, Gilles; Regional Cancer Research Institute Montpellier Salvignol, Geneviève; IUCT Oncopole Jarlier, Marta; Regional Cancer Centre Val d'Aurelle - Paul Lamarque Fiess, Catherine; Regional Cancer Centre Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Clinical Research and Innovation Department Philibert, Laurent; Regional Cancer Research Institute Montpellier Fuzier, Régis; IUCT Oncopole Touraine, Célia; Regional Cancer Research Institute Montpellier,
Keywords:	ONCOLOGY, SURGERY, Anaesthesia in oncology < ANAESTHETICS

SCHOLARONE™
Manuscripts

Benefit of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety in oncologic surgery

The COHEC II study trial protocol

Jibba Amraoui, Lauriane Bordenave, Gilles Leclerc, Geneviève Salvignol, Marta Jarlier, Catherine Fiess, Laurent Philibert, Régis Fuzier, Célia Touraine

Key words Oncology, surgery, hypnosis, cardiac coherence, anxiety

ARTICLE INFORMATION

Corresponding Author: Jibba Amraoui, Department of Anesthesia, Cancer Institute of Montpellier, 208 avenue des apothicaires, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 5 (Jibba.Amraoui@icm.unicancer.fr).

Author Affiliations

Jibba Amraoui, Gilles Leclerc:
Department of Anesthesia, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

Lauriane Bordenave:
Department of Anesthesia, Gustave Roussy Cancer Institute, Villejuif, France

Marta Jarlier, Célia Touraine:
Biometrics Unit, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

Catherine Fiess:

Department of clinic research, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier,
Montpellier, France

Laurent Philibert:

Department of Pharmacy, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier,
Montpellier, France

Régis Fuzier, Geneviève Salvignol:

Department of Anesthesiology, Institut Claudius Régaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction Preoperative anxiety is frequent and has been linked to complications encountered in anesthesia and during postoperative follow-up, especially in oncology. Self-hypnosis and control of breathing prior to surgery may be a relevant technique in overcoming such preoperative anxiety. The aim of the COHEC II study is to evaluate the efficacy of self-hypnosis and fixed-frequency breathing training on preoperative anxiety in oncological surgery.

Methods and analysis COHEC II is an ongoing multicenter randomized clinical trial carried out in three French comprehensive cancer centers. A total of 296 patients with a scheduled oncological surgery will be recruited over a period of 18 months. The participants will be randomly assigned to either the control or the intervention group. The intervention group will follow a daily program combining self-hypnosis (listening to a hypnosis session) and cardiac coherence (3 sessions of guided breathing) starting from 7 days before surgery. The control group will receive conventional management of preoperative anxiety. Both groups will be offered the possibility to take pharmacological premedication. The primary endpoint is the level of anxiety upon arrival in the operating room on the day of surgery, as assessed by visual analog scale. The main secondary endpoints are patient satisfaction, quality of recovery and incidence of chronic pain at 3 months.

Ethics and dissemination The study protocol has been approved by the French ethics committee responsible and is in accordance with good practice guidelines. The results of this study will be disseminated through conferences and peer-reviewed journals.

Trial registration number NCT05197972

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- To our knowledge this will be the first multicenter randomized study to assess the benefit of managing preoperative anxiety by non-pharmacological techniques
- This study follows on from an encouraging previous feasibility study and will provide efficacy results. The findings of this study will have an impact on the routine management of surgical oncology patients

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

- This study gives available to the patients a cost-free and physiological technique without the need for someone else (throughout the whole care process for patients in the experimental arm, at the end of study for patients in the control arm)
- A selection bias could arise if
 - Patients with a high level of anxiety refuse to participate (fear of information overload)
 - Non-anxious patients refuse to participate (intervention program deemed unnecessary to them)

INTRODUCTION

Preoperative anxiety is a frequent issue affecting patients due to undergo surgery and is more important in oncological surgery.¹ The only validated treatment at present consists in the prescription of anxiolytic molecules on the morning of the surgery.² Evolving hospital practices with the implementation of the ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) program and the development of outpatient surgery have led to questioning the relevance of such anxiolytic drugs, especially with regard to their possible side effects.³⁻⁵ Maurice-Szamburski et al even highlighted that systematic premedication with anxiolytics could be associated with delayed extubation, as well as memory and cognitive disorders in certain patients.⁶ While recommendations do now include better patient information, psychological preparation before surgery and a careful reception in the operating room, no other real alternative to anxiolytics has been evaluated in trials.^{7,8} This study aims to treat anxiety from a physiological rather than a pharmacological angle.

The physiopathology of anxiety has been described⁹; the mechanism involves different physiological systems in response to stress: the brain, the autonomic nervous system (ANS), the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the immune system. The limbic system (amygdala, hippocampus) interacts with the brain stem, the hypothalamus and the prefrontal cortex. These connections are enabled by various mediators (steroids, noradrenaline, serotonin, GABA, cerebral peptides, etc.). The organs of the immune system (thymus, spleen, lymph nodes) receive fibers from the sympathetic nervous system, and lymphocytes have receptors for stress mediators.

Counteracting this state of anxiety may be possible on the one hand by regulating the respiratory frequency thus allowing the regulation of the autonomic nervous system; controlling the inspiratory and expiratory time can achieve an optimum balance between the sympathetic and parasympathetic systems that provides a state of well-being and relaxation (cardiac coherence).^{10,11} On the other hand, medical hypnosis modifies the inter-brain connectivity of several cerebral zones to permit the disconnection of the critical consciousness; this makes subjects more or less indifferent to their environment, concentrating instead on the introspection of internal sensations and emotions.^{12,13}

We hypothesize that a preoperative preparation of patients associating cardiac coherence and hypnosis may help manage their anxiety.¹⁴ We propose to evaluate the benefit of a non-pharmacological intervention program combining the practices of self-hypnosis and guided

breathing at a fixed frequency on pre-operative anxiety in oncological surgery. Our recent feasibility study (NCT03981731) of the proposed program performed in 2020-2022 was encouraging showing good rates of compliance and satisfaction.

METHODS

Trial Status

The COHEC II study is open for recruitment since April 2022. We expect the study to be complete within 21 months (18 months for patient recruitment with 3-months follow-up). The trial protocol is available in the online supplementary file.

Study Design and Setting

COHEC II is a prospective, multicenter, 2-arm randomized trial taking place in three French comprehensive cancer centers: Cancer Institute of Montpellier, Claudius Régaud Institute, Gustave Roussy Institute. This study will include 296 patients with a scheduled oncologic surgery. The patients will be screened for the eligibility criteria and the enrolled patients will be randomized into either the intervention group following the COHEC program or the control group receiving conventional management. The primary endpoint is the level of anxiety of the patients upon arrival in the operating room as assessed using a visual analog scale.

Eligibility criteria

Patient inclusion criteria are as follows: (1) age 18 years or more; (2) scheduled surgery for a cancer (suspected or declared) as an inpatient or outpatient; (3) surgery requiring general anesthesia with or without associated regional anesthesia; (4) owns a smartphone, tablet or computer, is able to install the application, and accepts the use of digital health software; (5) inclusion at least 7 days before surgery; (6) informed consent given; (7) subscribed to a French Social Security system.

Exclusion criteria are: (1) emergency surgery; (2) plastic surgery for reconstruction (lipomodelling); (3) prophylactic surgery (no cancer either suspected or declared); (4)

bradycardia (< 50 beats/minute) with β -blockers; (5) severe heart failure; (6) chronic uncontrolled pain evolving for more than three months and on morphine; (7) unstable epilepsy or respiratory pathology with rest dyspnea; (8) regular and habitual practice of relaxation techniques such as yoga, hypnosis, sophrology, meditation, music therapy, virtual reality; (9) medical (neurological, psychiatric, etc.) or psychological conditions that do not allow participation in the protocol (completion of the questionnaires and booklet, compliance with COHEC program); (10) deafness without hearing aids; (11) guardianship or legal protection.

Recruitment and consent

The trial has been approved by the French ethics committee responsible and is in accordance with good practice guidelines. Patients are recruited during their anesthesia consultation at least 7 days before surgery. Those who are eligible and agree to participate in the study sign an informed consent form before enrollment in the trial.

Patient and public involvement

Patients/public were not involved in the design and conduct of the study, choice of the outcome measures and recruitment. Information on the clinical trials open to recruitment at the Cancer Institute of Montpellier are publicly available on the Internet site. The results of COHEC II will be made available on request to the participants at the end of the study and will be disseminated through an article in a peer-reviewed journal.

Randomization

Once the eligibility criteria have been met and written informed consent obtained, the participant is randomly assigned to the intervention group (cardiac coherence coupled with hypnosis) or the control group (standard management) with a 1:1 ratio. The randomization procedure uses a block method with random sizes and is stratified according to center (3) and level of global anxiety (<40, in [40, 60[, ≥ 60). Patients are not blinded to the program. The investigator explains the assigned protocol to the patients and provides them with all the necessary documents and information.

Study timeline and milestones

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Inclusion is done at the anesthesia consultation at least 7 days before the scheduled surgery. The COHEC program is initiated at least 7 days before the surgery (with a maximum of 15 days) and is done daily until the day of the surgery (D0). Patients can be admitted to the hospital at D0 or the day before the surgery (D-1). Data are collected at inclusion, D-1, D0, 1 day (D+1) and 2 days (D+2) after surgery, then during follow-up at 1 month (M1), 2 months (M2), and 3 months (M3) after the surgery. The collection of data at D0 is done at three time points: upon arrival at the reception area of the operating room (data here includes the primary endpoint); then in the postanesthetic care unit (PACU), and 3 hours after discharge from the PACU (H+3). The schedule of planned investigation is depicted in Figure 1; the main collected data with the corresponding times are summarized in Table 1.

[Figure 1]

Table 1 Main collected data

	Anesthesia consultation	D-15 - D-2	D-1	Surgery (D0)	D+1	D+2	M1, M2, M3
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X						
History of the disease	X						
Usual treatments ⁽¹⁾			X	X			
Randomization	X						
Experimental group							
Cardiac coherence and self-hypnosis sessions	X	X	X	X			
Both groups							
Questionnaire GAD-7	X						
APAIS	X						
Questionnaire EVAN-G						X	
Questionnaire QoR-15					X		
ISI scale	X		X		X		
VAS for specific anxiety	X ⁽³⁾						
VAS for global anxiety, pain and fatigue	X			X	X		X ⁽²⁾
VAS for satisfaction with overall management and anesthesia					X		

- (1) Hypnotics and opioids
- (2) Evaluation for pain at the operating site, pain at other sites
- (3) Related to surgery, anesthesia, risk of postponing the surgery due to COVID, fear of the unknown, and oncological disease

Abbreviations: D0, day of the surgery; D-1, day before the surgery; D-15 – D-2, from 15 days to 2 days before the surgery; D+1, 1 day after surgery; D+2, 2 days after surgery; M1, 1 month after surgery; M2, 2 months after surgery; M3, 3 months after surgery; GAD-7, the 7-item scale measuring generalized anxiety disorder; APAIS, Amsterdam preoperative anxiety and information scale; EVAN-G, for “Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Générale”, questionnaire measuring perioperative satisfaction; QoR-15, post-operative quality of recovery questionnaire; ISI, insomnia severity index; VAS, visual analog scale.

Intervention

For both groups

At inclusion, all patients have to install the Exolis e-health application on their phone or tablet. This serves to collect information via responses to questionnaires throughout the study. The patients of both groups are allowed to take a pharmacological premedication according to their needs either on the day before or on the morning of the surgery. The molecule must have a short half-life and they have the choice between taking Oxazepam 10 mg or their usual medication if similar.

For the intervention group

During an individual interview of 30-45 minutes on the day of inclusion, the investigator explains to each patient when and how cardiac coherence and hypnosis sessions should be completed. The patients are also provided with a booklet on the modalities of practice of cardiac coherence as well as a video explaining the program and the modalities of practice of self-hypnosis.

The patients have to follow the COHEC program via the e-health application during at least 7 days (maximum 15 days) before surgery:

- a minimum of three sessions per day (morning, noon and evening) of cardiac coherence.

Each session consists of 5 minutes of breathing at a frequency of 6 cycles per minute (expiratory time identical to the inspiratory time).

- a minimum of one session per day of self-hypnosis to be chosen out of two (one based on calm breathing, the other based on a safety place). A hypnosis session consists in listening to an audiotape lasting 10 or 15 minutes (depending on the session chosen by the patient). The patients receive notifications to remind them of the running of the COHEC program.

For the control group

At the day of inclusion, the investigator details to the patients the care process before, during and after the surgery. To avoid a bias relating to a longer time spent with the patients in the intervention group compared with those in the control group, the individual interview must last about 30-45 minutes. The patients of the control group are asked to do what they normally do. The COHEC program is not made available to them in the lead up to the surgery. However, they will receive it at the end of their participation in the study.

Day of surgery D0

On the morning of the surgery before their arrival in the operating room, patients in the intervention group have to do the COHEC program; the patients in the control group have nothing particular to do. Regarding anesthetic management, pharmacological induction is identical in both groups. For the intervention group, the pre-oxygenation phase is done by the reproduction of guided breathing associated with the listening of the self-hypnosis session chosen by the patient. The minimum duration of the pre-oxygenation session must be 3 minutes for patients in both groups. Patients' data are collected at 3 time points on D0: upon arrival of the reception area of the operating room, in the PACU, and 3 hours after discharge from the PACU (H+3). Evaluation methods are identical for both groups. In particular, global anxiety is assessed by a non-numerical visual analog scale (VAS) face-to-face at the patient's side: before entering the operating room and in the PACU by personnel/nurses who are not involved in the study and blinded to the group to which the patient is allocated, then at H+3 by the patients themselves (possibly with the help of a nonblinded nurse or clinical investigator if they are unable to do it by themselves).

Objectives

Primary objective

The primary objective of the COHEC II study is to assess the efficacy of a technique combining cardiac coherence and self-hypnosis to manage preoperative anxiety in patients

undergoing oncological surgery. Preoperative anxiety will be compared between patients having been prepared or not with the COHEC program before their surgery.

Secondary objectives

The secondary objectives include: assessing compliance to the COHEC program; assessing the anxiety level at the anesthesia consultation (global anxiety and specific anxiety related to surgery, anesthesia, risk of postponing the surgery due to COVID, fear of the unknown, and oncological disease, respectively); investigating the association between global anxiety at the anesthesia consultation and global preoperative anxiety; discriminating at the anesthesia consultation those patients seeking information (monitoring profile) from those not (blunting profile); identifying at the anesthesia consultation patient profiles associated with a high level of preoperative anxiety; comparing between the intervention and control groups in terms of consumption of anxiolytics before surgery, length of hospital stay and the doses of hypnotic and opioid drugs administered during anesthetic induction; examining the association between preoperative anxiety and occurrence of adverse events (including pain, agitation, postoperative nausea and vomiting); evaluating patients' perioperative experience and satisfaction; evaluating postoperative chronic pain.

Outcome measures

The primary endpoint is the level of global anxiety at D0 on the morning of surgery upon arrival in the operating room. A visual analog scale (VAS) ranging from 0 to 100 is used to assess global anxiety as well as specific anxiety. Compliance with the COHEC program in the intervention group is defined as the completion of at least 2/3 of the proposed guided breathing and self-hypnosis sessions per day over at least 5 days; each completed cardiac coherence and self-hypnosis session is recorded in the e-health application. Each patient's profile (monitoring/blunting) is evaluated using the score obtained from the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS).^{2,15} Their experience and satisfaction is described using the 7-item insomnia severity index ISI¹⁶ (measurements at anesthesia consultation, D-1, and D+1), a VAS on satisfaction with overall management and anesthesia (D+1), the questionnaire QoR-15¹⁷ evaluating quality of recovery after anesthesia and surgery (D+1), and the questionnaire EVAN-G¹⁸ evaluating anesthesia experience (D+2). Postoperative pain is assessed by VAS at monthly follow-ups (M1, M2, M3).

Other collected data

At inclusion, collected data include: demographic data, use of relaxation techniques, consumption of toxic substances (tobacco, alcohol, drugs), evaluation of the oncological disease, presence of anxiety-depressive disorder, current treatment (anxiolytics, antidepressants, opioids), ASA and APFEL¹⁹ scores, the generalized anxiety disorder GAD-7 questionnaire²⁰, time spent with the patients during the individual interview.

On D0, the collected data include: use of anxiolytics before surgery (anxiolytics, antidepressants and opioids), doses of hypnotics and opioids used for anesthesia induction, importance of the surgical procedure (minor/intermediate/major), other information in relation to the anesthesia and surgery, pain at the surgical site, post-operative mobilization and feeding. Aside from assessing global anxiety, a VAS is also used to measure pain²¹ as well as fatigue at the 3 time points (*i.e.*, before entering the operating room, in the PACU, and at H+3).

Data collection and management

The completed cardiac coherence and self-hypnosis sessions along with their duration are automatically collected via the e-health application. The application allows the participants to complete VASs, questionnaires, and answer questions throughout the study; if needed, reminder notifications are sent to the patients. Only 3 situations require the paper format: 1) VAS of global anxiety before randomization 2) day of surgery (patients don't have phone) and 3) malfunctions of the application. In the latter cases, data are collected in paper form and then recorded to the Exolis digital platform.

All data that are not collected via the application are collected by a declared investigator of each center via an electronic case report form (eCRF) using module CSOnline of the Ennov Clinical software. The procedure for using the eCRF was given to the investigators from each center at the start of the study. Data from the eCRF and the application will be merged at the end of the study and exported to a database for further analysis. The Biometrics Unit of Montpellier Cancer Institute is in charge of data management and analysis. Data and consent are anonymous and kept for a minimum of 15 years.

Sample size

The sample size was based on an expected difference of at least 10 units in the mean VAS value of preoperative global anxiety between the two groups. Assuming a mean value of 40 in the control group²², this would correspond of a diminution of at least 25% in the intervention group. With a power of 90% ($\beta=0.10$), a two-sided α risk of 0.05 and assuming a standard deviation of 25²², 133 patients per group are required to detect such a difference. Considering 10% of patients as non-evaluable, a total sample size of 296 is needed (148 patients per group). The sample size calculation was based on a comparison of means with a Student's test and was performed using the Sample Size Tables for Clinical Studies software.²³

Statistical analysis

The analyses will be performed according to the intent-to-treat principle. In case of an important deviation between the intent-to-treat and per-protocol populations, a per-protocol analysis will be performed as well. All tests will be two-sided and a p-value<0.05 will be considered for statistical significance.

A Student's test will compare the mean VAS value of preoperative global anxiety (primary endpoint) between the two groups. The effect size will be calculated in order to characterize the magnitude of the difference. A complementary analysis adjusting for potentially confounding factors, such as premedication, will also be done.

In descriptive analyses, the categorical variables will be summarized as the number of observations and their percentages and the continuous variables as medians and range. The between-groups comparisons will use the Chi-square or Fisher's exact test (when expected frequencies < 5) for categorical variables and the Student's or Mann-Whitney-Wilcoxon test for continuous variables. Logistic regressions will be used to determine which baseline variables are associated with a high level of preoperative anxiety.

DISCUSSION

The innovative nature of this work is based on a physiological approach to preventing anxiety, namely dual action on the central nervous system through self-hypnosis^{12,13} and on the autonomic nervous system through guided breathing¹¹ (cardiac coherence). The combination of self-hypnosis and guided breathing has several advantages. It is a totally physiological technique, without any undesirable effects, and that is cost-free and immediately available to

the patient. It enables patients to avoid anxiolytic drugs and take control over their own stress management without the need for someone else or expensive material (like virtual reality headsets). The well-being induced by cardiac coherence and self-hypnosis is close to mindfulness meditation.²⁴ The COHEC program gives oncology patients the possibility to take control over their body and their health not only in the lead up to their surgical intervention, but also throughout the whole care process (biopsies, CT and MRI scans, complex dressings, etc.).

CONCLUSION

Preoperative anxiety is a common unpleasant experience that severely impacts surgical oncology patients. To our knowledge, this study is the first large multicenter randomized trial to assess the benefit of managing preoperative anxiety by a non-pharmacological intervention program. The results will provide information on the efficacy of a technique combining self-hypnosis and cardiac coherence to manage anxiety. This study will also provide more information on the levels and distribution of anxiety among patients undergoing oncological surgery and allow the identification of profiles of those patients most likely to be anxious on the day of surgery. Such information will help in the future management of these patients, providing them with adequate pharmacological and/or non-pharmacological options.

Author contributions

JA is the main investigator of the study and drafted the manuscript. CT is responsible of the methodological and statistical design of the study and edited the manuscript. MJ participated in the methodological and statistical design of the study. CF is the project manager in charge of the study.

LB is an anesthesiologist and head of the anesthesia department at the Gustave Roussy Institute and practice hypnosis in oncology for a long time. GL is an anesthesiologist and head of the anesthesia department at the Cancer Institute of Montpellier. GS is an anesthesiologist and practices hypnosis at the Claudius Régau Institute. LP is a pharmacologist at the Cancer Institute of Montpellier and was also an investigator in the study of feasibility (COHEC 1). RF is an anesthesiologist, head of the anesthesia department at the Claudius Régau Institute, and is in charge of a “human factors in health” group. All the authors participated in the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

discussion and design of the study and/or are invest in the recruitment of patients. All the authors have read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (grant PHRCI-20-021).

Competing interests

None declared.

Patient consent for publication

Not required

For peer review only

Enseignement Supérieur (ABES) .
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

REFERENCES

1. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(3):298-307. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003298.x
2. Beydon L, Emmanuel Dima C. Anxiété périopératoire : évaluation et prévention. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2007;11(3):161-170. doi:10.1016/S1279-7960(07)78600-X
3. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Haute Autorité de Santé. Accessed May 2, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763416/fr/programmes-de-recuperation-amelioree-apres-chirurgie-raac
4. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y
5. Dureuil B. La prémédication en 2015 chez l'adulte. In: *Conférences Essentielles. Acta.* ; 2015.
6. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(9):916-925. doi:10.1001/jama.2015.1108
7. Boussofara M, Raucoules-Aimé M. Place de la prémédication en anesthésie. *EMC Anesthésie réanimation*. Published online 2015. doi:10.1016/S0246-0289(18)91122-9
8. Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Annequin D. L'anxiété préopératoire : manifestations cliniques, évaluation et prévention. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2010;168(8):588-592. doi:10.1016/j.amp.2009.10.017
9. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-1363. doi:10.1038/nn.4086
10. 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(14):1089-1093. doi:10.1016/s0002-9149(99)80309-9
11. Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med*. 1996;2(1):52-65.
12. Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: A systematic review and meta-analytic exploration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;81:75-98. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.020
13. Jiang H, White MP, Greicius MD, Waelde LC, Spiegel D. Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis. *Cereb Cortex*. 2017;27(8):4083-4093. doi:10.1093/cercor/bhw220

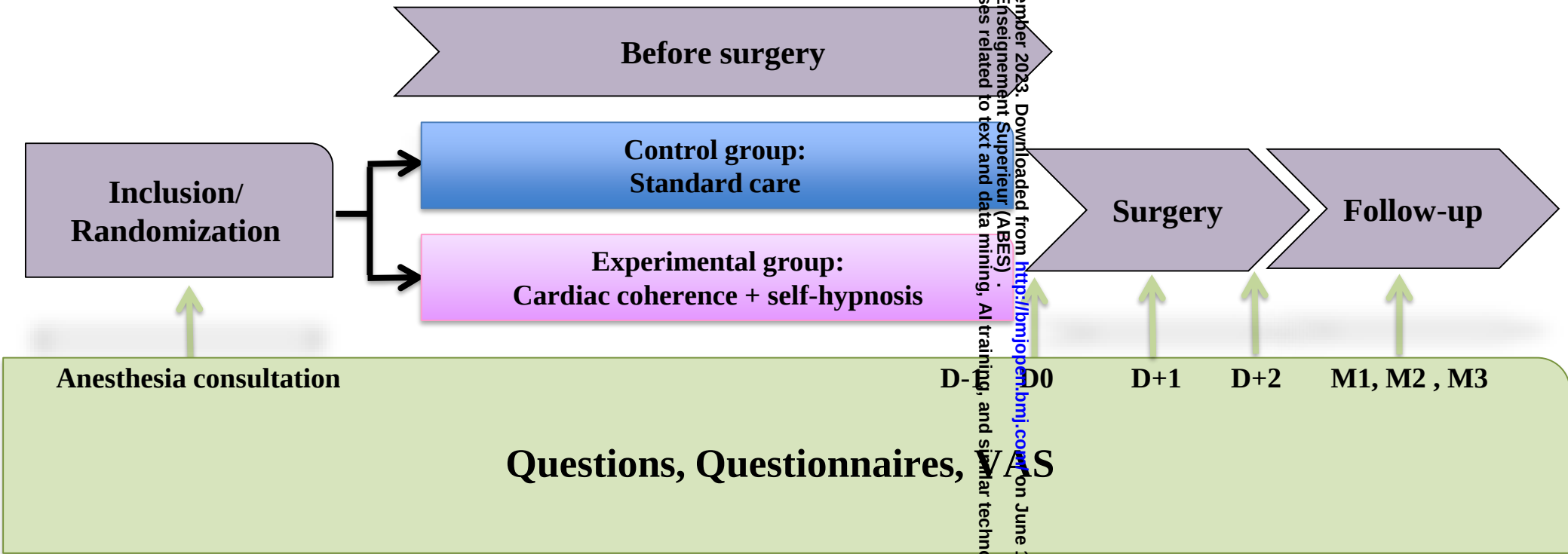
14. Juliette Gueguen, Barry C, Hassler C, Falissard B. *Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose*. Inserm U1178 Santé Mentale & Santé Publique; 2015.
15. Moerman N, van Dam FSAM, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesthesia & Analgesia*. 1996;82(3):445-451.
16. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-608. doi:10.1093/sleep/34.5.601
17. Herrera FJ, Wong J, Chung F. A systematic review of postoperative recovery outcomes measurements after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2007;105(1):63-69. doi:10.1213/01.ane.0000265534.73169.95
18. Auquier P, Pernoud N, Bruder N, et al. Development and validation of a perioperative satisfaction questionnaire. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1116-1123. doi:10.1097/00000542-200506000-00010
19. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700. doi:10.1097/00000542-199909000-00022
20. Löwe B, Decker O, Müller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008;46(3):266-274. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093
21. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997;72(1-2):95-97. doi:10.1016/s0304-3959(97)00005-5
22. Robert B. *Mesure de l'anxiété Préopératoire Par l'échelle Visuelle Analogique*. CHU Poitiers; 2017.
23. Machin D, Campbell MJ, TAN SB, Tan SH. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. John Wiley & Sons; 2011.
24. Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):213-225. doi:10.1038/nrn3916

Legends

Figure 1 Schedule of planned investigation

Abbreviations: VAS, visual analog scale; D0, day of the surgery; D-1, day before the surgery; D+1, 1 day after surgery; D+2, 2 days after surgery; M1, 1 month after surgery; M2, 2 months after surgery; M3, 3 months after surgery.

For peer review only



Supplement 1 COHEC II trial protocol

For peer review only

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2



Etude de phase III évaluant un programme d'intervention non médicamenteuse (INM) par la respiration guidée à fréquence fixe (cohérence cardiaque) associée à l'hypnose médicale sur l'anxiété préopératoire en chirurgie oncologique.

COHEC 2

N° Promoteur	N° ID RCB	N°NCT
PROICM 2021-09 COH	2021-A01524-37	NCT05197972

PROMOTEUR
ICM – Institut régional du Cancer Montpellier
DRCI - Département de Recherche Clinique et de l'Innovation
208 avenue des Apothicaires
34298 Montpellier Cedex 05 – France

CONTACT
Dr Jean-Pierre BLEUSE
ICM – Direction DRCI
Tel: 04.67.61.31.02 - Fax: 04.67.61.30.23
E-mail: DRCI-icm105@icm.unicancer.fr

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR
Dr Jibba AMRAOUI
ICM – Département d'anesthésie
Tel: 04.67.61.30.81
E-mail : jibba.amraoui@icm.unicancer.fr

INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR
Dr Gilles LECLERC
ICM – Département d'anesthésie
Tel: 04.67.61.30.40
E-mail : gilles.leclerc@icm.unicancer.fr

COORDONNATEUR SCIENTIFIQUE
Dr Régis FUZIER
IUCT- Oncopole - Unité d'Anesthésie
Tél: 05 31 15 53 47
E-mail : fuzier.regis@iuct-oncopole.fr

CHEF DE PROJET
Mme Catherine FIESS
ICM - DRCI
Tel: 04.67.61.25.73
E-mail : catherine.fiess@icm.unicancer.fr

UNITE DE BIOMETRIE
Mme Celia TOURAINE
ICM - Unité de Biométrie
Tel : 04.67.61.24.50
E-mail: Celia.Touraine@icm.unicancer.fr

CONFIDENTIEL

Date CPP	Date information ANSM
CPP EST-II le 24/11/2021	06/01/2022

Ce document contient des informations qui sont la propriété de l'Institut régional du Cancer Montpellier (ICM) et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, et les Autorités administratives. Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable de l'ICM, à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à la recherche.

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations	Traduction
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APAIS	Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale
ARC	Attaché de recherche clinique
ASA	American society of anesthesiologists
CC	Cohérence cardiaque
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Cahier d'observation Patient
CTD	Centre de Traitement des Données
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EVA	Echelle visuelle analogique
EVAN-G	Echelle de vécu de l'anesthésie générale
GAD	Generalized Anxiety Disorder
ICM	Institut régional du Cancer de Montpellier
ICH-E6	International Conference on Harmonisation
ID-RCB	Identification de la recherche biomédicale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	Intention de Traiter
IUCT	Institut Universitaire du Cancer Toulouse
MR 001	Méthodologie de référence 001
NCT	National clinical trial
NVPO	Nausées et vomissements postopératoires
QoR	Questionnaire of Recuperation
RGPD	Règlement général de protection des données
SHAM	Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles
SNA	Système nerveux autonome
SSPI	Salle de surveillance post-interventionnelle



TABLE DES MATIERES

1. RATIONNEL15

2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION18

 2.1. Objectifs 18

 2.1.1. Objectif principal18

 2.1.2. Objectifs secondaires19

 2.2. Critères d'évaluation 19

 2.2.1. Critère d'évaluation principal19

 2.2.2. Critères d'évaluation secondaires19

3. MÉTHODOLOGIE.....20

 3.1. Design de l'étude 20

 3.2. Calendrier de la recherche 21

 3.3. Modalité de compensation 21

4. POPULATION ETUDIEE21

 4.1. Nombre de patients prévus 21

 4.2. Critères de sélection 21

5. CALENDRIER DES VISITES22

 5.1. Tableau de Suivi Patient/ Flow chart 22

 5.2. Visite d'inclusion/ consultation anesthésie..... 23

 5.2.1. Données recueillies.....23

 5.2.2. Randomisation25

 5.2.3. Entretien pour les patients25

 5.3. Autogestion pour le groupe expérimental (J-7 à J-2) 27

 5.4. La veille de la chirurgie (J-1) 27

 5.5. Jour de la chirurgie J0 28

 5.6. Post-chirurgie J1 et J2..... 30

 5.7. Suivi : Evaluation de la douleur chronique..... 31

6. QUESTIONNAIRES ET ÉCHELLES31

 6.1. Les questionnaires 31

 6.2. Recueil des questionnaires et questions aux patients 33

7. ARRÊT DEFINITIF DE L'ETUDE33

 7.1. Arrêt définitif de l'étude..... 33

 7.2. Cas particulier 33

 7.2.1. Retrait du consentement33

 7.2.2. Perdu de vue.....34

8. CONSIDERATIONS STATISTIQUES34

 8.1. Taille de l'échantillon 34

 8.2. Population de l'étude..... 34

 8.3. Méthodes statistiques..... 35

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

9.	GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES ET INCIDENTS	36
10.	DROIT D'ACCES AUX DONNÉES	36
11.	CONTROLE ET ASSURANCE QUALITÉ	36
11.1	Recueil et anonymisation des données	36
11.2	Monitoring de l'essai	38
11.3	Audit et Inspection.....	38
12.	ASPECTS ADMINISTRATIFS, ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES.....	39
12.1.	Conduite de l'étude et responsabilités.....	39
12.2.	Information du patient et consentement	40
12.3.	Autorisations réglementaires.....	40
12.4.	Traitement des données	40
12.5.	Amendements au Protocole	40
12.6.	Critères d'arrêt par le promoteur	41
13.	CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE INTELLECTUELLE	41
13.1.	Confidentialité	41
13.2.	Propriété Intellectuelle	42
14.	FINANCEMENT ET ASSURANCE.....	42
14.1.	Financement de la recherche.....	42
14.2.	Assurance.....	42
15.	PUBLICATION DES DONNÉES ET AUTEURS	42
15.1.	Publication des données	42
15.2.	Déclaration de partage des données.....	43
16.	RÉFÉRENCES	44
	ANNEXES	46
	A 1, 2 et 3 MOIS	64

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Synopsis

TITRE	Etude de phase III évaluant un programme d'intervention non médicamenteuse (INM) par la respiration guidée à fréquence fixe (cohérence cardiaque) associée à l'hypnose médicale sur l'anxiété préopératoire en chirurgie oncologique
ACRONYME	COHEC 2
VERSION DU PROTOCOLE	V2.0 du 17/01/2022
CODES PROTOCOLE	Code Promoteur : PROICM 2021-09 COH N° ID-RCB : 2021-A01524-37 N°NCT : NCT05197972
PATHOLOGIE	Chirurgie oncologique
DESIGN DE L'ETUDE	Essai de phase III, de catégorie 2, prospectif, randomisé et multicentrique
PROMOTEUR	Institut régional du Cancer de Montpellier - ICM Direction de la Recherche Clinique, Translationnelle et Innovation (DRCI) 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France Nom du contact : Dr J.P BLEUSE E-mail : DRCI-icm105@icm.unicancer.fr Tel : +33 4 67 61 31 02 Fax : +33 4 67 41 30 23
INVESTIGATEURS COORDONNATEURS	Dr Jibba AMRAOUI Institut régional du Cancer de Montpellier - ICM Service : Département d'Anesthésie Téléphone : 04 67 61 30 81 E-mail : jibba.amraoui@icm.unicancer.fr <u>Co-coordonnateur d'étude :</u> Dr Gilles LECLERC Institut régional du Cancer de Montpellier - ICM Service : Département d'Anesthésie Téléphone : 04 67 61 30 40 E-mail : gilles.leclerc@icm.unicancer.fr
COORDONNATEUR SCIENTIFIQUE	Dr Régis FUZIER Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole Service : Unité d'Anesthésie 1 avenue Irène Joliot-Curie 31059 Toulouse Cedex 9 Téléphone : 05 31 15 53 47 E-mail : fuzier.regis@iuct-oncopole.fr
METHODOLOGIE ET DATAMANAGEMENT	Institut régional du Cancer de Montpellier - ICM Unité de Biométrie Biostatisticienne <u>Contact</u> : Célia TOURAINE Téléphone : 04 67 61 24 50 E-mail : Celia.Touraine@icm.unicancer.fr
CHEF DE PROJET	Institut régional du Cancer de Montpellier - ICM DRCI – Unité de Promotion Chef de projet <u>Contact</u> : Catherine FIESS

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

	Téléphone : 04 67 61 25 73 E-mail : Catherine.Fiess@icm.unicancer.fr
VIGILANCE	ICM - Institut régional du Cancer de Montpellier Contact : Nadia BENSMAIL – Chargée de pharmacovigilance Tel : 04 67 61 45 68 E-mail : Pharmacovigilance-icm105@icm.unicancer.fr
NOMBRE DE PATIENTS PREVUS	296
RATIONNEL ET JUSTIFICATIONS	La période péri-opératoire est reconnue comme anxiogène pour la plupart des patients. Si pour certains, cette anxiété est plus ou moins gérable, pour d'autres, il s'agit de la préoccupation majeure au regard de leur intervention, redoutant à la fois la chirurgie, l'anesthésie générale, la peur de ne pas se réveiller, et surtout pour certains la peur de l'inconnu. Les sujets opérés sont en moyenne 20% plus anxieux que la population générale. En oncologie, 60 à 80% des patients souffrent de stress tout au long de leur parcours de soin. Cette anxiété atteint des niveaux encore plus élevés au moment de gestes invasifs et notamment en péri-opératoire. Cette anxiété est souvent majorée par le fait que les cliniciens n'y prêtent que peu d'attention et de temps. De plus, l'évaluation objective de l'anxiété est difficile. Le gold standard de cette évaluation est l'échelle anglo-saxonne STAI de Spielberg. Mais la lourdeur de son utilisation la rend difficile en routine. Une autre échelle a été développée, il s'agit du score APAIS validé uniquement lors de la consultation d'anesthésie. La plupart des travaux publiés sont basés sur le score APAIS ou STAI ; or, nous savons que le niveau d'anxiété est croissant entre le moment de la consultation d'anesthésie et le jour de LA chirurgie. Pour faciliter l'évaluation de l'anxiété et l'appréhender à différents moments du parcours d'un patient, il est souhaitable de l'évaluer sur une échelle d'auto-évaluation analogique à l'instar de l'évaluation de la douleur. Kindler a validé, sur une population d'environ 700 patients, l'existence d'une corrélation entre les scores de l'échelle STAI de référence et les valeurs d'auto-évaluation par EVA. Pour autant, la littérature reste pauvre quant au degré d'anxiété des patients en périopératoire en chirurgie oncologique. Cette anxiété préopératoire a un double impact : - pour les patients, elle conditionne le vécu péri-opératoire avec une diminution de la satisfaction de prise en charge, une majoration de la douleur post-opératoire et une grande appréhension pour de futures chirurgies ou hospitalisations. - pour l'institution et les soignants : une occupation des lieux plus longues, une durée de séjour allongée, des sollicitations importantes du personnel, des professionnels souvent démunis face à cette détresse. Pendant de nombreuses années, la prémédication pharmacologique, notamment par les benzodiazépines, a été le gold standard du traitement de l'anxiété préopératoire; mais cette prescription systématique est de plus en plus controversée surtout dans les populations les plus exposées aux effets

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

secondaires tels que les sujets âgés, les patients porteurs de pathologies cardiaques ou respiratoires.

Une étude récente a évalué le vécu péri-opératoire de patients recevant ou non une prémédication. Elle montre que les benzodiazépines sont associées à des troubles cognitifs et un retard d'extubation chez les sujets âgés. En outre elle semble n'avoir que peu d'effet sur l'anxiété des patients quand elle est comparée à un placebo.

Par ailleurs les progrès de la chirurgie avec le développement d'une part de l'ambulatoire, de la réhabilitation améliorée après chirurgie et d'autre part l'arrivée des patients à pied au bloc opératoire rendent la prescription de molécules sédatives difficile.

Pour autant l'anxiété des patients est présente

Nous voulons donc proposer une alternative à la prémédication pharmacologique par une approche non médicamenteuse.

La physiologie de l'anxiété est extrêmement complexe, on retrouve une interaction entre différentes structures cérébrales impliquées dans l'émotion, la mémoire, la cognition et les fonctions vitales... Ces interactions se font par le biais de neuro-médiateurs qui conduisent à des modifications structurelles et ou fonctionnelles cérébrales qui sont induites par le stress.

Par ailleurs, on sait qu'il existe un parallèle direct entre l'organisation fonctionnelle du cerveau et celle du SNA, de sorte qu'en agissant sur un niveau il est possible d'avoir une modulation sur l'autre.

Le caractère innovant de ce travail repose sur une double approche physiologique de l'anxiété à savoir:

- une action sur le SNC par le biais de l'hypnose
- une action sur le SNA par le biais de la respiration.

En effet, de nombreux travaux ont validé que le système nerveux autonome pouvait être équilibré par des exercices respiratoires guidés à basse fréquence plusieurs fois par jour. Ces techniques sont bien codifiées et connues sous le nom de « cohérence cardiaque ». Le but de cet équilibre est de permettre une modulation adéquate de la libération de ces médiateurs et une meilleure circulation des peptides cérébraux.

L'organisation fonctionnelle cérébrale se fait par le biais trois réseaux principalement :

- 1/ Le réseau du mode par défaut (DMN) : impliqué dans la perception de soi, les pensées, l'imagination
- 2/ Le réseau de Saillance (SN) : impliqué dans l'attention, l'émotion, la relation
- 3/ Le réseau du centre exécutif (CEN) : impliqué dans l'esprit critique, le raisonnement, la cognition

Le processus hypnotique va mettre en jeu des interactions entre ces trois réseaux cérébraux :

- dans un premier temps, on assiste au niveau du SN à une modification de la perception des informations extérieures (un tri des informations est effectué et un changement de

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

	conscience va se faire par la modulation coordonnée des deux autres réseaux), - dans un second temps l'activité du DMN est modifiée (souvent diminué) modifiant ainsi la perception de la conscience de soi et de l'environnement (intérêt majeur dans l'anxiété générée par le contexte de soin) - dans un troisième temps il y a une désactivation du CEN favorisant ainsi la suggestion (intérêt dans la gestion de la douleur et de l'anxiété) Ceci se traduit en clinique par les effets bien connus en lien avec l'hypnose : création d'une bulle intérieure, perte du sens critiques, focalisation sur la sensorialité agréable, imagination. Nous pensons que ces deux techniques (cohérence cardiaque et hypnose) peuvent se potentialiser et devenir synergiques. L'association des 2 techniques réunit plusieurs avantages : - Elle est totalement « physiologique », gratuite et immédiatement disponible pour le patient et sans effet indésirable ; - Elle donne une autonomie de gestion du stress au patient le rendant indépendant de molécules chimiques, de la présence d'un tiers ou d'un matériel coûteux. - Elle permettra aux patients d'oncologie de l'utiliser ensuite tout au long de leur parcours de soins (examens invasifs, imageries IRM, soins lourds et complexes comme certains pansements ...) Par ailleurs ce travail va permettre : - de donner aux patients en oncologie la possibilité d'être acteur de leur soin par une autogestion de leur anxiété en substitution ou complément d'une approche médicamenteuse; - de réaliser une cartographie de l'anxiété en chirurgie oncologique par une échelle simple comme l'EVA ce qui n'a pas encore été réalisé à ce jour ; - d'identifier les patients les plus anxieux pour leur apporter la prise en charge adéquate (pharmacologique et/ou INM) avant leur chirurgie ; - d'évaluer la corrélation qui existe entre le niveau d'anxiété préopératoire et la survenue d'effets indésirables post-opératoires ; - d'évaluer la corrélation du niveau d'anxiété avec la qualité de récupération (QoR) et le vécu post-opératoire (EVAN-G).
BÉNÉFICE / RISQUE	La cohérence cardiaque et l'hypnose sont des techniques physiologiques très largement décrites dans la littérature scientifique dans plusieurs indications. Ce sont des techniques entièrement gratuites, sans effets indésirables et immédiatement accessibles au patient. Elles pourront être réutilisées dans des moments anxiogènes au cours du parcours de soin du patient d'oncologie (biopsie, pansements complexes, imagerie IRM ...) Elles donnent une autonomie de gestion du stress au patient le rendant indépendant de molécules chimiques, de la présence d'un tiers ou d'un matériel coûteux

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

	Quand cet exercice est fait régulièrement, il a des effets relaxants et apaisants avec diminution des signes de stress (diminution de la fréquence cardiaque, diminution des hormones de stress, de la transpiration et permet la libération des hormones du bien-être). A terme, cela pourrait être l'alternative des prémédications pharmacologiques. Les risques des techniques : -Peuvent provoquer l'endormissement c'est pourquoi il sera demandé au patient de ne pas les faire en conduisant ou pendant toute autre activité nécessitant une attention particulière) -Une bradycardie importante peut se voir surtout si une prise de beta bloquant y est associée -Un vertige, ou un malaise vagal peuvent également se voir si le patient ne fait pas correctement l'exercice (inspiration et expiration trop profonde)
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<u>Objectif Principal :</u> <i>Evaluer l'efficacité de l'apport d'un programme d'intervention éducatif psycho-physiologique de régulation émotionnelle par une technique de respiration de cohérence cardiaque associée à de l'hypnose sur l'anxiété préopératoire comparé à une prise en charge conventionnelle.</i> <u>Objectifs Secondaires :</u> 1. Evaluer la compliance au programme de cohérence cardiaque couplée à l'hypnose 2. Evaluer le niveau d'anxiété des patients à la consultation d'anesthésie (inclusion) 3. Etudier la corrélation entre niveau d'anxiété des patients à la consultation d'anesthésie et le niveau d'anxiété à la chirurgie (J0) 4. Déterminer le profil psychologique des patients à la consultation d'anesthésie entre les types « blunting » et « monitoring » 5. Identifier à la consultation les patients les plus anxieux et qui auront besoin d'une prise en charge spécifique 6. Comparer la consommation de benzodiazépines la veille de la chirurgie entre les 2 groupes (J-1) 7. Comparer la durée d'hospitalisation entre les 2 groupes 8. Etudier la corrélation entre le niveau d'anxiété au bloc (J0) et le type d'hospitalisation et l'importance de l'intervention chirurgicale 9. Comparer la consommation de médicaments hypnotiques et morphiniques à l'induction anesthésique entre les 2 groupes 10. Etudier la corrélation entre les niveaux d'anxiété à J0 et la survenue d'événements indésirables post-anesthésie (douleur, agitation, NVPO, ...) 11. Evaluer la capacité du patient à remplir des auto-questionnaires (capacité à être acteur du soin) 12. Evaluer le vécu et la satisfaction péri-opératoire 13. Evaluer la douleur chronique post-opératoire

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'ÉTUDE	<u>Critère d'évaluation principal :</u> Niveau d'anxiété globale préopératoire évalué par une EVA sur une échelle allant de 0 à 100 le matin de la chirurgie (J0) en arrivant au bloc opératoire <u>Critères d'évaluations secondaires :</u> 1. Taux de compliance au programme (un patient est considéré compliant s'il déclare avoir réalisé au moins 2/3 des séances de CC proposées + écoute bande hypnotique (au moins 5 jours /7) 2. Valeurs d'EVA à la consultation pour l'anxiété globale et spécifique liée à : la chirurgie, l'anesthésie, le risque infectieux COVID, la peur de l'inconnu, la maladie oncologique 3. Valeurs d'EVA pour l'anxiété globale à la consultation d'anesthésie et le jour de la chirurgie 4. Score de l'échelle APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale) à la consultation d'anesthésie 5. Capacité des valeurs d'EVA et des caractéristiques psychocliniques individuelles (sexe, tabac, questionnaires psychologiques) à la consultation à prédire un risque d'anxiété préopératoire élevée (définie comme une EVA à J0 $\geq$ 40) 6. Taux de prise de benzodiazépines à J-1 dans les 2 groupes 7. Durée d'hospitalisation dans les 2 groupes 8. Valeurs d'EVA préopératoire en fonction du mode d'hospitalisation (ambulatoire ou classique) et l'importance de l'intervention chirurgicale (mineur, intermédiaire ou majeur) 9. Doses des médicaments hypnotiques et morphiniques administrées lors de l'induction anesthésique (J0) dans les 2 groupes 10. Valeur de l'EVA préopératoire et des variables d'événements indésirables : douleur (consommation morphiniques en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI)), agitation (oui/non), Nausées et vomissement en post-opératoires (NVPO) (dose et molécules prescrites en SSPI), ... 11. Taux de remplissage des auto-questionnaires pour chacune des 2 périodes préopératoire et post-opératoire 12. Scores aux questionnaires EVAN-G (J2), QoR-15 (J1), à l'échelle ISI (Indice de Sévérité de l'Insomnie) à 7 items (J-1 et J1) et valeurs d'EVA (entre 0 et 100) sur la satisfaction quant à la prise en charge globale et anesthésique (J1). 13. Valeur d'EVA de la douleur à 1 mois, 2 mois, et 3 mois après J0.
CRITÈRES DE SÉLECTION	<u>Critères d'inclusion :</u> 1) Age $\geq$ 18 ans 2) Patient avec une chirurgie programmée pour un cancer (suspecté ou déclaré) avec une hospitalisation classique ou ambulatoire 3) Patient devant bénéficier d'une chirurgie nécessitant une anesthésie générale avec ou sans anesthésie loco-régionale associée 4) Patient disposant d'un smartphone ou une tablette ou d'un ordinateur et acceptant d'installer et d'utiliser l'application e-santé

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

	5) Inclusion du patient minimum 7 jours avant la date de la chirurgie 6) Patient ayant signé le consentement éclairé 7) Patient souscrivant à un système de Sécurité Sociale Français <u>Critères de non inclusion :</u> 1) Chirurgie en urgence 2) Chirurgie plastique de reconstruction : lipomodelage. 3) Chirurgie prophylactique : pas de cancer ni suspecté ni en place 4) Bradycardie (< 50 battements/minute) avec prise de β-bloquants 5) Insuffisance cardiaque sévère 6) Douleurs chroniques non contrôlées évoluant depuis plus de trois mois et sous morphiniques 7) Patient présentant une épilepsie instable ou une pathologie respiratoire avec dyspnée de repos 8) Patient habitué et ayant une pratique régulière et habituelle de techniques de relaxation telles que yoga, hypnose, sophrologie, méditation, musicothérapie, réalité virtuelle, ... 9) Conditions médicales (neurologique, psychiatrique, etc.) ou psychologiques ne permettant pas la participation au protocole (remplissage des questionnaires, compliance au programme de cohérence cardiaque couplé à l'hypnose) 10) Patient sourd et non appareillé 11) Patient sous tutelle ou curatelle ou sauvegarde de justice
THERAPEUTIQUE A L'ETUDE	Les patients des 2 groupes auront une prise en charge anesthésique classique basée sur les recommandations des sociétés savantes. Les patients du groupe expérimental bénéficieront, en plus du groupe contrôle, d'un programme de préparation à la chirurgie pendant 7 jours minimum et 15 jours maximum associant l'hypnose et respiration guidée.
PROCÉDURE DE RANDOMISATION	Après signature du formulaire de consentement de participation à l'étude et la vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion du patient, l'investigateur procédera à la randomisation via à un formulaire envoyé à l'Unité de Biométrie. La randomisation de ratio 1:1 se fera par bloc de taille aléatoire et attribuera soit l'intervention basée sur la cohérence cardiaque couplée à l'hypnose soit la prise en charge standard. Elle sera stratifiée : - par centre (3); - selon le niveau d'anxiété globale (<40, [40, 60[, ≥60).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

MODALITÉS TRAITEMENT	DU
	<u>Groupe contrôle :</u> Les patients recevront une prise en charge classique basée sur les recommandations des sociétés savantes comprenant : - Les informations relatives à l'anesthésie - Une prémédication pharmacologique prescrite la veille de leur chirurgie avec une molécule de demi-vie courte. La prise ou pas de cette prémédication sera laissée au choix du patient - Une bande vidéo informative sur le bloc opératoire et un lien vers le site internet de chaque établissement seront également mise à la disposition du patient s'il souhaite s'informer sur leur hospitalisation. Les prémédications seront recueillies dans le CRF. <u>Groupe expérimental :</u> Les patients recevront une prise en charge classique basée sur les recommandations des sociétés savantes plus les modalités de l'étude: - Les informations relatives à l'anesthésie - Une prémédication pharmacologique prescrite la veille de leur chirurgie avec une molécule de demi-vie courte. La prise ou pas de cette prémédication sera laissée au choix du patient - Une bande vidéo informative sur le bloc opératoire et un lien vers le site internet de chaque établissement seront également mise à la disposition du patient s'il souhaite s'informer sur leur hospitalisation - Ordonnance de cohérence cardiaque dont les modalités de pratiques seront détaillées dans un livret remis au patient: 3 séances par jour, d'une durée de 5 mn avec une respiration d'une fréquence de 6 cycles/mn pendant une durée de 7 jours minimum et 15 jours maximum. Pendant la séance de cohérence cardiaque, le patient devra écouter au moins une des 2 séances audio d'hypnoses (une basée sur la respiration calme et l'autre sur le lieu de sécurité) 1 fois par jour pendant 7 jours minimum et maximum 15 jours. La compliance du patient sera recueillie par l'application e-santé. Pour les patients du groupe expérimental, en peropératoire, le médecin anesthésiste leur fera écouter une des 2 bandes audio hypnotique pendant la séance de pré-oxygénation. Il respirera dans le masque selon la technique de la cohérence cardiaque. Les deux groupes compléteront une échelle d'auto-évaluation graduée (face cachée pour les patients) de 0 à 100 respectivement pour l'anxiété (globale et spécifique), la douleur et la fatigue ainsi que les questionnaires APAIS, GAD 7, EVANG, QoR et ISI lors des différentes visites s'étalant de la consultation d'anesthésie (au plus tard 7j avant la chirurgie) à J+2 post-chirurgie.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2



CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES	<u>Calcul de la taille de l'échantillon</u>
	Afin de détecter une différence de valeur d'EVA moyenne d'au moins 10 unités entre le groupe expérimental et le groupe contrôle avec une puissance de 90% ($\beta=0.10$), un risque α bilatéral de 5% et en supposant un écart-type $\sigma=25$, il est nécessaire d'inclure un total de 133 patients par groupe pour une randomisation 1:1. Ce calcul est basé sur une comparaison de moyenne avec un test de Student.
	En considérant 10% de patients non évaluables, un total de 148 patients par groupe est nécessaire.
	Au total, le nombre de patients à inclure est estimé à 296.
	<u>Analyse statistique</u>
	La moyenne du critère principal (valeur d'EVA d'anxiété globale à J0) sera comparée entre les 2 groupes à l'aide d'un test de Student.
DURÉE DE L'ÉTUDE	Date de début des inclusions : Mars 2022 Durée des inclusions : 18 mois Suivi : 3 mois Durée totale de l'étude : 21 mois

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

1. RATIONNEL

La période péri-opératoire est reconnue comme anxiogène pour la plupart des patients (1 ; 2). Si pour certains, cette anxiété est plus ou moins gérable, pour d'autres, il s'agit de la préoccupation majeure au regard de leur intervention, redoutant à la fois la chirurgie, l'anesthésie générale, la peur de ne pas se réveiller, et surtout pour certains la peur de l'inconnu. Les sujets opérés sont en moyenne 20% plus anxieux que la population générale.

En oncologie, 60 à 80% des patients souffrent de stress tout au long de leur parcours de soin (3,4). Cette anxiété atteint des niveaux encore plus élevés au moment de gestes invasifs et notamment en péri-opératoire. Cette anxiété est souvent majorée par le fait que les cliniciens n'y prêtent que peu d'attention et de temps.

De plus, l'évaluation objective de l'anxiété est difficile. Le gold standard de cette évaluation est l'échelle anglo-saxonne STAI de Spielberg (5). Mais la lourdeur de son utilisation la rend difficile en routine.

Une autre échelle a été développée, il s'agit du score APAIS validé uniquement lors de la consultation d'anesthésie (6).

La plupart des travaux publiés sont basés sur le score APAIS ou STAI (7,8,9) ; or, nous savons que le niveau d'anxiété est croissant entre le moment de la consultation d'anesthésie et le jour de la chirurgie.

Pour faciliter l'évaluation de l'anxiété et l'appréhender à différents moments du parcours d'un patient, il est souhaitable de l'évaluer sur une échelle d'auto-évaluation analogique à l'instar de l'évaluation de la douleur. Kindley (10) a validé, sur une population d'environ 700 patients, l'existence d'une corrélation entre les scores de l'échelle STAI de référence et les valeurs d'auto-évaluation par EVA.

Pour autant, la littérature reste pauvre quant au degré d'anxiété des patients en périopératoire en chirurgie oncologique.

Chez l'adulte, les facteurs de risque d'anxiété sont bien connus. Les principaux sont le cancer, le tabagisme, la faible perspective d'avenir, un terrain anxieux ou douloureux préexistant, la chirurgie abdominale et sénologique et le sexe féminin (7).

Cette anxiété préopératoire a un double impact :

- pour les patients, elle conditionne le vécu péri-opératoire avec une diminution de la satisfaction de prise en charge, une majoration de la douleur post-opératoire et une grande appréhension pour de futures chirurgies ou hospitalisations (10)
- pour l'institution et les soignants : une occupation des lieux plus longues, une durée de séjour allongée, (11) des sollicitations importantes du personnel, des professionnels souvent démunis face à cette détresse, une diminution du plaisir au travail pouvant même aller jusqu'à l'épuisement.

Pendant de nombreuses années, la prémédication pharmacologique, notamment par les benzodiazépines, a été le gold standard du traitement de l'anxiété préopératoire mais cette prescription systématique est de

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

plus en plus controversée surtout dans les populations les plus exposées aux effets secondaires tels que les sujets âgés (12), les patients porteurs de pathologies cardiaques (13) ou respiratoires.

L'étude premedex publiée en 2015 (14) a évalué le vécu péri-opératoire de patients recevant ou non une prémédication. Elle montre que les benzodiazépines sont associées à des troubles cognitifs et un retard d'extubation chez les sujets âgés. En outre, elle semble n'avoir que peu d'effet sur l'anxiété des patients quand elle est comparée à un placebo.

Par ailleurs les progrès de la chirurgie avec le développement d'une part de l'ambulatoire, de la réhabilitation améliorée après chirurgie et d'autre part l'arrivée des patients à pied au bloc opératoire rendent la prescription de molécules sédatives difficile. Pour autant l'anxiété des patients est présente !

Nous voulons donc proposer une alternative à la prémédication pharmacologique par une approche non médicamenteuse.

La physiologie de l'anxiété est extrêmement complexe et a été publiée en 2015 dans Nature Neuroscience (15). De manière très schématique, on retrouve une interaction entre différentes structures cérébrales du système nerveux central (SNC): le système limbique (hippocampe et amygdale) impliqué dans l'émotion de la mémoire, le cortex préfrontal (rôle cognitif, analytique), le tronc cérébral (assurant les fonctions vitales) et l'hypothalamus (lui-même impliqué dans l'axe hypothalamo- hypophyse-corticosurrénale (HHCS)).

Ces interactions se font par le biais de divers médiateurs : la sérotonine, le système GABA, le système mono-aminergique, la noradrénaline, les corticoïdes, divers peptides cérébraux...

Ces médiateurs sont pour la plupart sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA) et sont connus pour activer ou inhiber des synapses; ceci conduit à des modifications structurelles et/ou fonctionnelles cérébrales induites par le stress.

Le mécanisme d'action des molécules pharmacologiques utilisées en prémédication est de se fixer sur les récepteurs de ces médiateurs pour obtenir une sédation.

Par ailleurs l'hypothalamus a un contrôle sur le SNA (système sympathique et parasympathique).

On sait qu'il existe un parallèle direct entre l'organisation fonctionnelle du cerveau et celle du SNA ; de sorte qu'en agissant sur un niveau il est possible d'avoir une modulation sur l'autre.

Le caractère innovant de ce travail repose sur une double approche physiologique de l'anxiété à savoir:

- une action sur le SNC par le biais de l'hypnose
- une action sur le SNA par le biais de la respiration.

En effet, de nombreux travaux ont validé que le système sympathique et para-sympathique pouvait être équilibré par des exercices respiratoires guidés à basse fréquence plusieurs fois par jour. Ces techniques sont bien codifiées et connues sous le nom de « cohérence cardiaque ». Cette pratique est psychophysiologique (psychocorporelle) et largement décrite dans la littérature scientifique dans plusieurs

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

indications (16). Le but de cet équilibre est de permettre une modulation adéquate de la libération de ces médiateurs et une meilleure circulation des peptides cérébraux.

L'organisation fonctionnelle cérébrale se fait par le biais trois réseaux principalement :

1/ Le réseau du mode par défaut (DMN) : impliqué dans la perception de soi, les pensées, l'imagination

2/ Le réseau de Saillance (SN) : impliqué dans l'attention, l'émotion, la relation

3/ Le réseau du centre exécutif (CEN) : impliqué dans l'esprit critique, le raisonnement, la cognition

Le processus hypnotique va mettre en jeu des interactions entre ces trois réseaux cérébraux :

- dans un premier temps, on assiste au niveau du SN à une modification de la perception des informations extérieures (un tri des informations est effectué et un changement de conscience va se faire par la modulation coordonnée des deux autres réseaux),

- dans un second temps l'activité du DMN est modifiée (souvent diminué) modifiant ainsi la perception de la conscience de soi et de l'environnement (intérêt majeur dans l'anxiété générée par le contexte de soin)

- dans un troisième temps il y a une désactivation du CEN favorisant ainsi la suggestion (intérêt dans la gestion de la douleur et de l'anxiété)

Ceci se traduit en clinique par les effets bien connus en lien avec l'hypnose : création d'une bulle intérieure, perte du sens critiques, focalisation sur la sensorialité agréable, imagination (17).

Nous pensons que ces deux techniques (cohérence cardiaque et hypnose) peuvent se potentialiser et devenir synergiques. Ainsi, chez les patients en chirurgie oncologique, une pratique régulière de cohérence cardiaque couplée à l'hypnose en amont de leur chirurgie devrait leur permettre de mieux gérer l'anxiété péri-opératoire et donc en particulier de diminuer significativement leur niveau d'anxiété le jour de leur chirurgie.

Un programme d'intervention éducatif par un outil de régulation émotionnelle nous apparaît comme une alternative de choix pertinente pour la préparation mentale du patient en amont de la chirurgie. Ce programme associera :

- La « cohérence cardiaque » (CC) qui est un état particulier de variabilité cardiaque. Cet état est corrélé à de nombreuses variables physiologiques et psychologiques [18; 19]. Il est possible de favoriser cet état grâce à différentes techniques (respiratoires ou méditatives). Parmi ces pratiques, la « respiration guidée à fréquence fixe » semble pertinente tant dans ses principes que dans sa simplicité de mise en œuvre.

- L'écoute quotidienne de bandes audio d'hypnose médicale (1 centrée sur les bénéfices de la respiration et une ciblant un lieu de sécurité) qui permettra au patient l'apprentissage de la création d'une « bulle intérieure de sécurité ».

Ces apprentissages vont permettre aux patients de réactiver des moments ressources de confort et de bien être quand ils le souhaiteront.

Il s'agit d'une approche originale du traitement de l'anxiété lors du parcours de soins du patient nécessitant une chirurgie de son cancer par des techniques non médicamenteuses (hypnose médicale et la respiration guidée à fréquence fixe).

Une étude de faisabilité de l'étude COHEC « Prise en charge de l'anxiété péri-opératoire par la technique de respiration guidée à fréquence fixe (cohérence cardiaque) couplée à une séance d'hypnose, dans le cadre de la Pré-habilitation Améliorée Après Chirurgie (RAAC) » N°clinical trial NCT03981731 est en cours d'inclusion avec des résultats encourageants.

L'association des 2 techniques réunit plusieurs avantages :

- elle est totalement « physiologique », gratuite et immédiatement disponible pour le patient et sans effet indésirable ;
- elle donne une autonomie de gestion du stress au patient le rendant indépendant de molécules chimiques, de la présence d'un tiers ou d'un matériel coûteux ;
- elle permettra aux patients d'oncologie de l'utiliser ensuite tout au long de leur parcours de soins (examens invasifs, imageries IRM, soins lourds et complexes comme certains pansements ...)

Par ailleurs ce travail va permettre :

- de donner aux patients en oncologie la possibilité d'être acteur de leur soin par une autogestion de leur anxiété en substitution ou complément d'une approche médicamenteuse;
- de réaliser une cartographie de l'anxiété en chirurgie oncologique par une échelle simple comme l'EVA ce qui n'a pas encore été réalisé à ce jour ;
- d'identifier les patients les plus anxieux pour leur apporter la prise en charge adéquate (pharmacologique ou INM) avant leur chirurgie ;
- d'évaluer la corrélation qui existe entre le niveau d'anxiété préopératoire et la survenue d'effets indésirables post-opératoires ;
- d'évaluer la corrélation du niveau d'anxiété avec la qualité de récupération (QoR) et le vécu post-opératoire (EVAN-G).

2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION

2.1. Objectifs

2.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'apport d'un programme d'intervention éducatif psycho-physiologique de régulation émotionnelle par une technique de respiration de cohérence cardiaque associée à de l'hypnose sur l'anxiété préopératoire comparé à une prise en charge conventionnelle.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

2.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

1. Evaluer la compliance au programme de cohérence cardiaque couplée à l'hypnose
2. Evaluer le niveau d'anxiété des patients à la consultation d'anesthésie (inclusion)
3. Etudier la corrélation entre niveau d'anxiété des patients à la consultation d'anesthésie et le niveau d'anxiété à la chirurgie (J0)
4. Déterminer le profil psychologique des patients à la consultation d'anesthésie entre les types «blunting» et «monitoring»
5. Identifier à la consultation les patients les plus anxieux et qui auront besoin d'une prise en charge spécifique
6. Comparer la consommation de benzodiazépines la veille de la chirurgie entre les 2 groupes (J-1)
7. Comparer la durée d'hospitalisation entre les 2 groupes
8. Etudier la corrélation entre le niveau d'anxiété au bloc (J0) et le type d'hospitalisation et l'importance de l'intervention chirurgicale
9. Comparer la consommation de médicaments hypnotiques et morphiniques à l'induction anesthésique entre les 2 groupes
10. Etudier la corrélation entre les niveaux d'anxiété à J0 et la survenue d'événements indésirables post-anesthésie (douleur, agitation, NVPO, ...)
11. Evaluer la capacité du patient à remplir des auto-questionnaires (capacité à être acteur du soin)
12. Evaluer le vécu et la satisfaction péri-opératoire
13. Evaluer la douleur chronique post-opératoire

2.2. Critères d'évaluation

2.2.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le niveau d'anxiété globale préopératoire évalué par une EVA sur une échelle allant de 0 à 100 le matin de la chirurgie (J0) en arrivant au bloc opératoire

2.2.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires) sont :

1. Taux de compliance au programme (un patient est considéré compliant s'il déclare avoir réalisé au moins 2/3 des séances de CC proposées + écoute bande hypnotique (au moins 5 jours /7)
2. Valeurs d'EVA à la consultation pour l'anxiété globale et spécifique liée à : la chirurgie, l'anesthésie, le risque infectieux COVID, la peur de l'inconnu, la maladie oncologique
3. Valeurs d'EVA pour l'anxiété globale à la consultation d'anesthésie et le jour de la chirurgie

4. Score de l'échelle APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale) à la consultation d'anesthésie
5. Capacité des valeurs d'EVA et des caractéristiques psycho-cliniques individuelles (sexe, tabac, questionnaires psychologiques) à la consultation à prédire un risque d'anxiété préopératoire élevée (définie comme une EVA à J0 $\geq$ 40)
6. Taux de prise de benzodiazépines à J-1 dans les 2 groupes
7. Durée d'hospitalisation dans les 2 groupes
8. Valeurs d'EVA préopératoire en fonction du mode d'hospitalisation (ambulatoire ou classique) et de l'importance de l'intervention chirurgicale (mineure, intermédiaire ou majeure)
9. Doses des médicaments hypnotiques et morphiniques administrées lors de l'induction anesthésique (J0) dans les 2 groupes
10. Valeur de l'EVA préopératoire et des variables d'évènements indésirables : douleur (consommation morphiniques en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI)), agitation (oui/non), Nausées et vomissement en post-opératoires (NVPO) (dose et molécules prescrites en SSPI), ...
11. Taux de remplissage des auto-questionnaires pour chacune des 2 périodes préopératoire et post-opératoire
12. Scores aux questionnaires EVAN-G (J2), QoR-15 (J1), à l'échelle ISI (Indice de Sévérité de l'Insomnie) à 7 items (J-1 et J1) et valeurs d'EVA (entre 0 et 100) sur la satisfaction quant à la prise en charge globale et anesthésique (J1)
13. Valeur d'EVA de la douleur à 1 mois, 2 mois, et 3 mois après J0

3. MÉTHODOLOGIE

3.1. Design de l'étude

Le plan expérimental de cette étude est celui d'un essai randomisé de phase III et de catégorie 2. Il s'agit d'une étude prospective, et multicentrique (3 centres d'inclusion).

Il est prévu d'inclure pour cette étude 296 patients en oncologie devant bénéficier d'une chirurgie pour leur cancer. A la consultation d'anesthésie, le médecin investigateur exposera à chaque patient les objectifs de l'étude et les modalités de participation. En cas d'acceptation par le patient et après s'être assuré qu'il/elle satisfait aux critères d'inclusion et de non-inclusion, le patient signera le consentement éclairé.

Chaque patient sera alors randomisé selon un ratio 1:1 à l'aide d'une méthode par bloc de taille aléatoire entre :

- Le groupe contrôle : prise en charge standard
- Le groupe expérimental : prise en charge standard + intervention

Afin de s'assurer de la comparabilité du niveau d'anxiété globale au matin de la chirurgie, la randomisation sera stratifiée par

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Centre (3)
- Niveau d'anxiété globale à l'inclusion (EVA <40, [40 ; 60[, >=60)

3.2. Calendrier de la recherche

Première inclusion : Mars 2022

Durée des inclusions : 18 mois

Période de suivi : 3 mois

Durée de l'étude : 21 mois

3.3. Modalité de compensation

Aucune compensation financière ne sera effectuée pour les patients participant à l'étude.

4. POPULATION ETUDIEE

4.1. Nombre de patients prévus

Il est prévu d'inclure 296 patients.

4.2. Critères de sélection

Critères d'inclusion :

- 1) Age ≥ 18 ans
- 2) Patient avec une chirurgie programmée pour un cancer (suspecté ou déclaré) avec une hospitalisation classique ou ambulatoire
- 3) Patient devant bénéficier d'une chirurgie nécessitant une anesthésie générale avec ou sans anesthésie loco-régionale associée
- 4) Patient disposant d'un smartphone ou une tablette ou d'un ordinateur et acceptant d'installer et d'utiliser l'application e-santé
- 5) Inclusion du patient minimum 7 jours avant la date de la chirurgie
- 6) Patient ayant signé le consentement éclairé
- 7) Patient souscrivant à un système de Sécurité Sociale Français

Critères de non-inclusion :

- 1) Chirurgie en urgence
- 2) Chirurgie plastique de reconstruction : lipomodelage.
- 3) Chirurgie prophylactique : pas de cancer ni suspecté ni en place
- 4) Bradycardie (< 50 battements/minute) avec prise de β -bloquants



- 5) Insuffisance cardiaque sévère
- 6) Douleurs chroniques non contrôlées évoluant depuis plus de trois mois et sous morphiniques
- 7) Patient présentant une épilepsie instable ou une pathologie respiratoire avec dyspnée de repos
- 8) Patient habitué et ayant une pratique régulière et habituelle de techniques de relaxation telles que yoga, hypnose, sophrologie, méditation, musicothérapie, réalité virtuelle, ...
- 9) Conditions médicales (neurologique, psychiatrique, etc.) ou psychologiques ne permettant pas la participation au protocole (remplissage des questionnaires, compliance au programme de cohérence cardiaque couplé à l'hypnose)
- 10) Patient sourd et non appareillé
- 11) Patient sous tutelle ou curatelle ou sauvegarde de justice

5. CALENDRIER DES VISITES

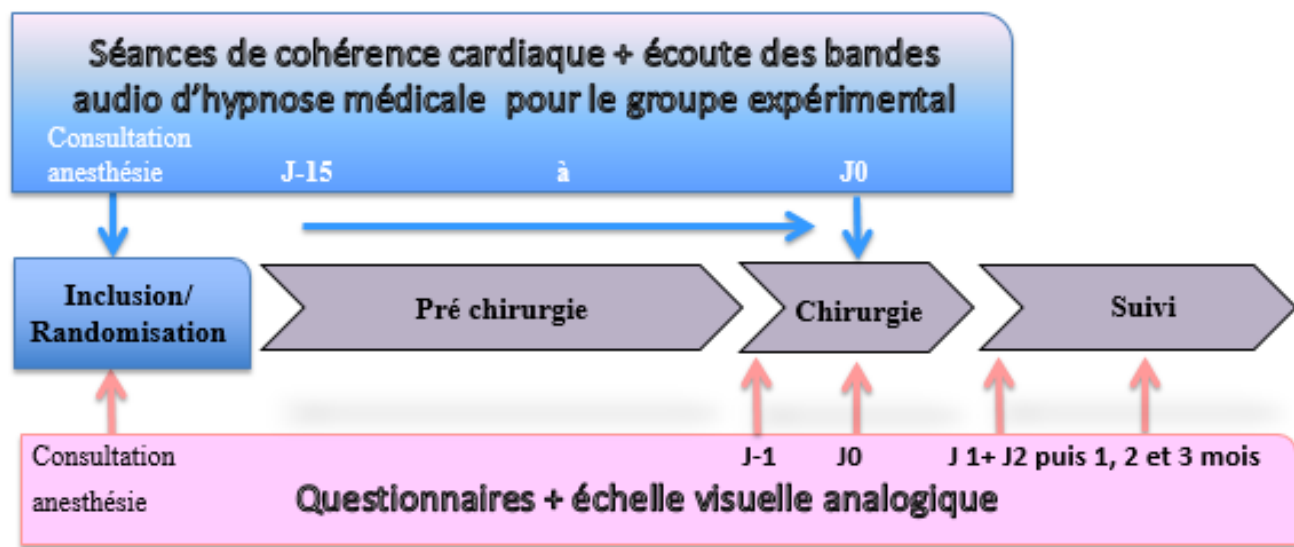
5.1. Tableau de Suivi Patient/ Flow chart

	Consultation anesthésie	J-15 à J-2	J-1	Chirurgie J0	J1	J2	A 1, 2 et 3 mois
Lettre d'information et Consentement signé	X						
Critères d'inclusion / d'exclusion	X						
Histoire de la maladie	X						
Recueil des traitements ⁽¹⁾			X	X			
Randomisation	X						
Groupe expérimental							
Séances de cohérence cardiaque et d'hypnose	X	X	X	X			
Questionnaires et échelle visuelle analogique pour les 2 groupes							
Questionnaire GAD-7	X						
Questionnaire APAIS	X						
Questionnaire EVAN-G2						X	
Questionnaire qualité de récupération postopératoire (QoR)					X		
Echelle ISI	X		X		X		
EVA anxiété spécifique	X ⁽³⁾						
EVA de l'anxiété, douleur et fatigue	X			X	X		X ⁽²⁾
EVA de la satisfaction de la prise en charge global ET anesthésique					X		
Questions patients	X		X	X	X	X	X

⁽¹⁾ Hypnotiques et morphiniques
⁽²⁾ Evaluation de l'anxiété, de la fatigue et de la douleur sur site opératoire et douleurs sur autre site
⁽³⁾ Anxiété spécifique due à l'anesthésie ; due à la chirurgie ; face l'inconnu, face au risque du report de la chirurgie en raison du COVID et par rapport à votre maladie actuelle

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Schéma de l'étude



5.2. Visite d'inclusion/ consultation anesthésie

Chaque patient correspondant aux critères de sélection se verra proposer la participation à l'étude par un investigateur.

Après une information donnée par le médecin au patient sur l'ensemble du protocole, un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur ou son délégataire. Après cette information, le participant dispose d'un délai de réflexion. Si le patient donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Celui-ci doit être signé **avant la réalisation de tout examen clinique ou paraclinique nécessaire pour la recherche**.

Les modalités exactes de la cohérence cardiaque + hypnose ne sont pas détaillées dans la note d'information pour éviter que les patients du groupe contrôle ne soient tentés de réaliser les séances destinées aux patients du groupe expérimental. Dans ce cas, un biais pourrait être engendré. Les modalités seront détaillées dans le livret des patients du groupe expérimental.

La visite d'inclusion sera réalisée au minimum 7 jours avant la chirurgie.

5.2.1. Données recueillies

- Pour les patients ayant refusé l'étude, la raison de non-participation à l'étude sera recueillie dans le classeur investigateur sur la liste des patients screenés et non inclus.
- Critères démographiques : âge, sexe, poids, taille

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Histoire de la maladie
- Critères démographiques et niveau socioéconomiques
- Délai entre la consultation et le jour de l'intervention
- Pathologie : maladie cancéreuse confirmée/suspectée /prophylaxie
- Mode d'admission : J-1 ou J0
- Vos souvenirs de réveil après une anesthésie sont : mauvais/moyen/plutôt bon/je ne sais pas / Jamais eu d'anesthésie générale
- Consultation anesthésie : score ASA, score APFEL
- Durée de l'entretien avec le patient
- Consommation connue de drogue/addictions
- Antécédents médicaux / Signes et symptômes
- Traitement à l'inclusion (Benzodiazépine-Anxiolitique ; Antidépresseur ou Morphinique)
- Le patient a-t-il déjà eu une d'anesthésie générale ?
- Comment qualifierait-il ses souvenirs de réveil après une anesthésie?
- Chirurgie programmée

Questions pour les patients du groupe expérimental après avoir réalisé la formation

- Etes- vous favorable à l'apprentissage d'une technique non médicamenteuse pour gérer l'anxiété pré opératoire ? OUI / NON / je le fais uniquement pour l'étude
- Evaluation de la formation COHEC ? Donner une note de 0 à 10 de cette formation? (0 vous n'avez pas apprécié du tout, 10 vous la trouvez excellente)
- Pensez-vous y adhérer pour vous préparer à la chirurgie ? Oui/non/peut être

Questionnaires

L'investigateur ou toute personne déléguée présentera ces différents questionnaires à compléter par le patient :

- GAD-7 (annexe 1)
- APAIS (annexe2)
- Echelle ISI (annexe 6)
- Echelle visuelle évaluant l'anxiété globale, due à l'anesthésie et à la chirurgie (annexe 5). Donnée nécessaire à la randomisation (facteur de stratification).
- Echelle visuelle évaluant la douleur (annexe 5)
- Echelle visuelle évaluant la fatigue (annexe 5)

Echelles visuelles évaluant l'anxiété spécifiques :

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Echelle visuelle anxiété due à l'anesthésie
- Echelle visuelle anxiété due à la chirurgie
- Echelle visuelle anxiété face l'inconnu
- Echelle visuelle anxiété face au risque du report de la chirurgie en raison de la crise sanitaire lié au COVID (PCR positive, absence de lit dans les services)
- Echelle visuelle anxiété par rapport à votre maladie actuelle

5.2.2. Randomisation

Après signature du formulaire de consentement de participation à l'étude et la vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion du patient, l'investigateur procédera à la randomisation via à un formulaire envoyé à l'Unité de Biométrie.

La randomisation de ratio 1:1 se fera par bloc de taille aléatoire et attribuera soit l'intervention basée sur la cohérence cardiaque couplée à l'hypnose soit la prise en charge standard.

Elle sera stratifiée :

- par centre (3);
- selon le niveau d'anxiété globale (<40, [40, 60[, ≥60).

5.2.3. Entretien pour les patients

► Groupe contrôle :

Les patients recevront une prise en charge classique basée sur les recommandations des sociétés savantes comprenant :

- Les informations relatives à l'anesthésie
- Une prémédication pharmacologique prescrite la veille de leur chirurgie avec une molécule de demi-vie courte. La prise ou pas de cette prémédication sera laissée au choix du patient
- Une bande vidéo informative sur le bloc opératoire et un lien vers le site internet de chaque établissement seront également mise à la disposition du patient s'il souhaite s'informer sur leur hospitalisation.

Les pratiques non médicamenteuses réalisées avant la chirurgie seront recueillies par l'application e-santé.

Entretien pour les patients du groupe contrôle

Les patients du groupe contrôle auront un entretien afin de leur détailler les modalités de prise en charge en préopératoire, lors de la chirurgie et en post-opératoire. L'entretien est réalisé par l'investigateur ou toute personne déléguée lors de la consultation anesthésie c'est-à-dire le jour de la randomisation. Il faut prévoir environ 30-45 minutes.

Les investigateurs ou toute personne déléguée qui réalisera ces entretiens seront formés par le coordonnateur. Un cahier de formation sera également disponible dans le classeur investigateur.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Il est important de passer le même temps d'entretien avec les patients des 2 groupes afin d'éviter un éventuel biais lié au temps plus important accordé aux patients d'un des 2 groupes. Le temps passé avec le patient sera recueilli dans l'eCRF.

► Groupe expérimental :

Les patients recevront une prise en charge classique basée sur les recommandations des sociétés savantes plus les modalités de l'étude:

- Les informations relatives à l'anesthésie
- Une prémédication pharmacologique prescrite la veille de leur chirurgie avec une molécule de demi-vie courte. La prise ou pas de cette prémédication sera laissée au choix du patient
- Une bande vidéo informative sur le bloc opératoire et un lien vers le site internet de chaque établissement seront également mise à la disposition du patient s'il souhaite s'informer sur leur hospitalisation
- Ordonnance de cohérence cardiaque dont les modalités de pratique seront détaillées dans un livret remis au patient: 3 séances par jour, d'une durée de 5 mn avec une respiration d'une fréquence de 6 cycles/mn pendant une durée de 7 jours minimum et 15 jours maximum. Si la date de la chirurgie est reportée au dernier moment, et que le patient a déjà réalisé les 15 jours de cohérence cardiaque, il pourra continuer les séances jusqu'à la chirurgie.

Pendant la séance de cohérence cardiaque, le patient devra écouter au moins une des 2 séances audio d'hypnoses (une basée sur la respiration calme et l'autre sur le lieu de sécurité) 1 fois par jour pendant 7 jours minimum et maximum 15 jours.

Les séances respiratoires faites et l'écoute de bande hypnotique ainsi que la durée de réalisation des séances seront recueillies dans l'application e-Santé, afin d'évaluer la compliance des patients.

Entretien pour les patients du groupe expérimental

Les patients du groupe expérimental auront un entretien afin de leur expliquer comment réaliser les séances de cohérence cardiaque et d'hypnose à leur domicile avant la chirurgie. Une vidéo de formation à destination des patients leur sera proposé afin de leur expliquer le but et les modalités de ces séances. L'entretien est réalisé par l'investigateur ou toute personne déléguée lors de la consultation anesthésie c'est-à-dire le jour de la randomisation. Il faut prévoir environ 30-45 minutes. Il sera important d'expliquer aux patients que les séances doivent être réalisées au minimum pendant 7 jours consécutif avant la chirurgie et maximum 15 jours. Elle expliquera comment réaliser l'exercice et montrera au patient sur un écran l'effet de la cohérence cardiaque sur le rythme cardiaque (régularité entre chaque battement cardiaque). Les techniques de tonus vagal et de neutralisation seront enseignées également.

La cohérence cardiaque se fera par le biais d'une vidéo pour guider la respiration mise à disposition sur l'application Exolis sur le smartphone du patient et expliquera le fonctionnement du programme.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Enregistrement de 2 séances audio d'hypnoses (une basée sur la respiration calme et l'autre sur le lieu de sécurité), les modalités de pratiques seront détaillées dans une bande vidéo de formation.

Les investigateurs ou toute personne déléguée qui réalisera ces entretiens seront formés par le coordonnateur. Un cahier de formation sera également disponible dans le classeur investigateur.

Il est important de passer le même temps d'entretien avec les patients des 2 groupes afin d'éviter un éventuel biais lié au temps plus important accordé aux patients d'un des 2 groupes. Le temps passé avec le patient sera recueilli dans l'eCRF.

5.3. Autogestion pour le groupe expérimental (J-7 à J-2)

A son domicile le patient réalisera les séances de cohérence cardiaque via l'application : 3 séances par jour, d'une durée de 5 mn avec une respiration d'une fréquence de 6 cycles/mn pendant une durée de 7 jours minimum et maximum 15 jours.

Une bande audio lue sur un ton hypnotique pourra être écoutée par le patient pendant la réalisation du programme de cohérence cardiaque ou à un autre moment de la journée (voir le texte de la bande sonore (annexe 7)).

Le patient réalisera le programme 3 fois par jour avant les repas pendant au minimum les 7 jours et maximum 15 jours précédents la chirurgie.

La compliance du patient sera recueillie par l'application e-santé.

5.4. La veille de la chirurgie (J-1)

Les patients peuvent arriver la veille ou le jour de la chirurgie.

Les patients du groupe expérimental réaliseront le programme de cohérence cardiaque comme les jours précédents jusqu'au J0.

Données recueillies via l'application ou par l'investigateur ou toute personne déléguée

- Traitement par benzodiazépines la veille et le matin de la chirurgie

- A ce jour êtes-vous satisfait des informations que vous avez reçues :

-Pour votre anesthésie

-Pour la chirurgie

-Pour l'hospitalisation

- Avez-vous réaliser des activités particulières (pour vous détendre par exemple) en vue de la chirurgie ?

Groupe standard :

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

-Avez-vous réalisé de la cohérence cardiaque et / hypnose depuis la consultation anesthésiste ? Si oui, cohérence cardiaque ? hypnose ? Combien de fois par jour ? Sur combien de jour ?

Groupe expérimental :

- Comment estimez-vous votre adhésion au programme ? Très bon/Bon/Moyen/Mauvais

- Comment jugez-vous le niveau de difficulté ? Facile/ Très difficile

Questionnaires

- Le patient remplira via l'application le questionnaire suivant ou si le patient n'a pas téléchargé l'application l'investigateur ou toute personne déléguée présentera le questionnaire à compléter par le patient :

- Echelle ISI (annexe 6)

5.5. Jour de la chirurgie J0

► **Pour les patients du groupe contrôle**

En peropératoire, le médecin anesthésiste réalisera la séance de pré-oxygénation classique sans technique de communication positive ni hypnotique

► **Pour les patients du groupe expérimental**

En peropératoire, le médecin anesthésiste leur fera écouter une des 2 bandes audio hypnotique pendant la séance de pré-oxygénation. Il respirera dans le masque selon la technique de la cohérence cardiaque.

► **Pour les 2 groupes**

Données recueillies

Mode d'hospitalisation : ambulatoire ou classique

En préopératoire via l'application

- Avez-vous fait votre séance COHEC avant d'aller au bloc ? Oui/non/pas eu le temps

- Comment qualifieriez-vous votre douleur ? Pas de douleur, douleur présente mais acceptable, désagréable, très désagréable

En peropératoire :

Pour le médecin anesthésiste et l'infirmière anesthésiste :

- La séance de pré-oxygénation cardiaque (cohérence cardiaque), a-t-elle été faite ? Oui, correctement / partiellement / oubliée

- La bande audio, a-t-elle été écoutée ? Oui, totalement/partiellement/oubliée

- Dose de Propofol® pour l'induction rapportée par KG de poids : (mg/Kg)

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Dose de morphiniques par unité de poids ($\mu\text{g/kg}$)
- Y a-t-il eu une anesthésie locorégionale médullaire ? Oui/non ; Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ?
- Anesthésie locorégionale médullaire avant AG (oui/non et si oui type d'anesthésie)
- S'agit-il d'une induction séquence rapide
- Bloc (périphérique-tronculaire)
- Arrivée au bloc (à pied ; en chaise –fauteuil ou lit)
- Report de la chirurgie en raison du covid
- Durée d'hospitalisation
- Comment jugez-vous la qualité de l'induction anesthésique du patient ? Excellente / Bonne / Moyenne / Mauvaise. Chacun des deux professionnels donnera son évaluation.
- Prophylaxie contre les nausées et vomissements : oui/non Si oui molécule prise
- Durée opératoire : intubation-extubation
- Voie d'abord : laparoscopie / laparotomie/ coelioscopie puis conversion

Au bloc opératoire :

Type d'intervention ; titre exacte de la chirurgie réalisée ; site du geste réalisé

En salle de réveil :

Selon l'infirmière :

- Présence de nausées et vomissements postopératoires : vomissement : oui/non, Nausées évaluées de 0-4
 - Recours aux sétrons (médicaments contre les nausées et vomissements) : oui/non,
 - Recours aux morphiniques : oui/non, Si oui, doses de morphine utilisées
 - Durée de séjour en salle de surveillance postopératoire (SSPI)
 - Comment jugez-vous la qualité de votre réveil ? Excellente/bonne/moyenne/mauvaise
 - Présence de douleur postopératoire sur le site chirurgical avec EVA
 - Evaluation de la douleur auprès du patient : Pas de douleur, douleur présente mais acceptable, désagréable, très désagréable
 - Agitation du patient au cours du séjour en SSPI
- En fin de journée :
- Vous vous êtes levé ? avez-vous marché ?
 - Avez-vous mangé ? ou bu ?
 - Au cours de votre passage au bloc avez-vous été dérangé par la sensation de froid ?
 - Au cours de votre passage au bloc avez-vous été dérangé par le bruit ambiant ?
 - Comment qualifieriez-vous votre douleur ?

EVA à J0

A 3 temps : avant la chirurgie, avant la sortie de SSPI et en fin de journée

Le patient remplira via l'application les échelles visuelles suivantes ou si le patient n'a pas téléchargé l'application l'investigateur ou toute personne déléguée présentera ces différentes échelles au patient :

- Echelle visuelle évaluant l'anxiété globale, due à l'anesthésie et à la chirurgie (annexe 5)
- Echelle visuelle évaluant la douleur (annexe 5)
- Echelle visuelle évaluant la fatigue (annexe 5)

5.6. Post-chirurgie J1 et J2

Le patient répondra aux questions et questionnaires via l'application.

Données recueillies

Au J1 réponse aux questions suivantes :

- L'utiliserez-vous pour d'autres gestes ou examens (IRM) ? Pas du tout ; Un peu ; Moyennement ; Beaucoup ; énormément
- Avez-vous constaté une amélioration de votre anxiété avec cette technique ? Pas du tout ; Un peu ; Moyennement ; Beaucoup ; énormément
- Recommanderez-vous cette technique à vos proches et amis ? Pas du tout ; Un peu ; Moyennement ; Beaucoup ; énormément
- Etes-vous satisfait d'avoir appris une technique qui vous donne une autonomie pour apprendre gérer votre niveau d'anxiété (ne plus dépendre de médicament) ?
- Vous vous êtes levé ? avez-vous marché ?
- Avez-vous mangé ? ou bu ?
- Présence de nausées et vomissements postopératoires (NVPO) : vomissement : oui/non, Nausées évaluées de 0-4
- Comment qualifieriez-vous votre douleur ? Pas de douleur, douleur présente mais acceptable, désagréable, très désagréable
- Comment jugez-vous la qualité de votre réveil ? Excellente/bonne/moyenne/mauvaise ou réveil médiocre/ réveil acceptable/ bon réveil/ très bon réveil

EVA à J1

Questionnaires

- **A J1** - QoR – questionnaire de récupération postopératoire (annexe 3)
- Echelle ISI (annexe 6)

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Echelles visuelles analogiques (annexe 5) pour évaluer l'anxiété induite par l'anesthésie et la chirurgie.
- Echelle visuelle évaluant la douleur (annexe 5)
- Echelle visuelle évaluant la fatigue (annexe 5)
- EVA de la satisfaction de la prise en charge global ET anesthésique (annexe 5)

➤ **A J2** - EVAN-G (annexe 4)

- Vous vous êtes levé ? avez-vous marché ?
- Avez-vous mangé ? ou bu ?

5.7. Suivi : Evaluation de la douleur chronique

Données recueillies

A 1 mois, 2 mois et 3 mois après la chirurgie réponse à la question suivante :

- Comment qualifieriez-vous votre douleur au niveau de la région opérée? Pas de douleur, douleur présente mais acceptable, désagréable, très désagréable
- EVA anxiété global due à l'anesthésie et à la chirurgie
- EVA douleur sur site opératoire et douleurs sur autre site
- EVA fatigue (annexe 5)

L'évaluation de la douleur chronique sera réalisée à 1 mois, 2 mois et 3 mois après la chirurgie. Après le recueil de ces données, le suivi du patient est terminé.

Tous les patients du groupe contrôle pourront recevoir le programme réalisé par les patients du groupe expérimental à la fin de leur participation à l'étude.

6. QUESTIONNAIRES ET ÉCHELLES

6.1. Les questionnaires

L'étude comportera 4 questionnaires GAD-7, APAIS, EVAN-G et QoR, l'échelle ISI et des échelles visuelles analogiques pour évaluer l'anxiété, la qualité du réveil, sur la douleur postopératoire, sur la fatigue, sur le confort et la satisfaction de prise en charge.

- **Questionnaire psychologique GAD-7 (Annexes 1)**

Ce questionnaire d'auto-évaluation comprenant 7 questions a été conçu pour le dépistage du trouble de l'anxiété généralisée. Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item. Un score total strictement supérieur à 7 doit faire suspecter un trouble anxieux généralisé.

• Questionnaire APAIS (échelle d'anxiété et d'information préopératoire d'Amsterdam) (Annexes 2)

La plupart des patients sont anxieux avant la chirurgie. Le niveau d'anxiété préopératoire dépend de plusieurs facteurs et mérite une évaluation objective. L'Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) est un questionnaire d'auto-évaluation développé et validé pour évaluer l'anxiété préopératoire des patients. Il comprend six items cotés de 1 à 5 qui évaluent trois domaines distincts : l'anxiété liée à l'anesthésie (items 1 et 2), l'anxiété liée à la chirurgie (items 4 et 5) et le désir d'information (items 3 et 6). La somme des items 3 et 6 permet de caractériser le profil des patients : entre 2 et 4 => type « blunting » (refus d'information) ; entre 5 et 7 => type « adapté » (désir moyen d'information) ; > 7 => type « monitoring » (désir avide d'information)

• Questionnaire EVAN-G (évaluation du vécu de l'anesthésie générale) (Annexes 4)

L'évaluation de la satisfaction des patients est considérée comme un indicateur de la qualité des soins. Elle est corrélée à l'adhésion thérapeutique, à la continuité des soins et à l'amélioration de l'état de santé tel qu'il est perçu par le patient. La satisfaction est multifactorielle et nécessite donc une évaluation multidimensionnelle afin de savoir quel processus de soin est défectueux et doit faire l'objet de mesures correctrices. L'utilisation d'un questionnaire validé est préférable afin de pouvoir établir des comparaisons entre différentes études. Le questionnaire EVAN répond à ces critères, il a été élaboré et validé dans ce sens par une équipe marseillaise :

- il est validé sur plusieurs milliers de patients en périopératoire,
- il comporte 26 questions réparties en 6 dimensions,
- l'attention, l'intimité, l'information, la douleur, l'inconfort et les délais d'attente. Chaque dimension de ce questionnaire à un score compris entre 0 et 100 et le score global est la moyenne de ces scores.

• Questionnaire QoR-15 (qualité de la récupération précoce après une anesthésie et chirurgie) (Annexes 3)

Le QoR permet d'évaluer la qualité de la récupération après une anesthésie et une intervention chirurgicale. La qualité de la récupération (QoR) après l'anesthésie est une mesure importante de l'état de santé postopératoire précoce de patients.

Le QoR-15 est une version abrégée et validée du QoR-40 ne comprenant que 15 questions et pouvant être répondu en 3 minutes. Il offre une information tout aussi pertinente, mais en prenant moins de temps et en étant facile à utiliser. Ce questionnaire fournit un score global et des scores à partir de cinq dimensions : soutien psychologique, confort physique, état émotionnel, dépendance physique et douleur.

• Echelle ISI (Index de Sévérité de l'Insomnie) (Annexes 6)

C'est une échelle très courte (7 questions) qui permet d'évaluer la nature de l'insomnie, la satisfaction de la personne par rapport au sommeil, son fonctionnement au quotidien et son anxiété par rapport aux troubles du sommeil

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

• Echelle visuelle analogique EVA (Annexes 5)

C'est une échelle d'auto-évaluation. Elle est sensible, reproductible, fiable et validée.

Nous utiliserons des échelles graduées de 0 à 100 car elles sont plus discriminantes afin d'évaluer l'anxiété, la qualité du réveil, la douleur postopératoire, la fatigue, le confort et la satisfaction de prise en charge.

• Questions patients (Annexes 8)

Tout au long de l'étude, plusieurs questions seront posées aux patients par l'application e-santé ou par l'investigateur ou toute personne déléguée. Toutes les questions sont détaillées dans le protocole dans le paragraphe « 5. CALENDRIER DES VISITES » et dans l'annexe 8.

6.2. Recueil des questionnaires et questions aux patients

Le remplissage des questionnaires, et les réponses aux questions des patients pourront être réalisés via une application e-santé de la société Exolis, mise à disposition par l'ICM, à télécharger sur le téléphone, la tablette ou l'ordinateur ou par l'investigateur ou toute personne déléguée. Toutes les données exportées sont confidentielles et codées. Seul le numéro d'inclusion, les initiales, le code de l'établissement et le code de l'essai seront utilisés pour identifier le patient. Le patient recevra un code personnel pour entrer dans l'application. Il recevra des notifications pour lui rappeler de compléter les questionnaires.

7. ARRET DEFINITIF DE L'ETUDE

7.1. Arrêt définitif de l'étude

Le patient peut arrêter l'étude pour les raisons suivantes :

- Décision investigateur
- Déviation majeure du protocole
- Décision du patient (Retrait du consentement)
- Perdue de vue
- Décès

La raison de sortie d'étude sera enregistrée dans les pages de l'eCRF.

7.2. Cas particulier

7.2.1. Retrait du consentement

Les patients peuvent se retirer de l'étude à tout moment, quelle que soit la raison, sans conséquences ni préjudice aux soins de santé des patients ou à la décision médicale de l'investigateur. Tout retrait de consentement du patient doit être notifié par l'investigateur dans leurs dossiers médicaux et remplir les pages appropriées dans l'eCRF concernant la décision du patient. Les données préalablement recueillies au retrait du consentement pourront être conservées et traitées dans les conditions prévues de la recherche.

7.2.2. Perdu de vue

Pour les patients perdus de vue, l'investigateur doit faire tout son possible pour recontacter le patient afin d'identifier la raison pour laquelle elle n'a pas assisté à la visite et pour déterminer son état de santé, y compris au moins son statut vital. Les tentatives de contact avec ces patients doivent être documentées dans le dossier du patient (par exemple, les heures et les dates de tentative de contact téléphonique, le reçu pour l'envoi d'une lettre recommandée). Les patients qui n'ont pas terminé l'étude et pour lesquels aucunes données finales ne sont disponibles seront considérés comme perdus de vue pour le suivi.

8. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

8.1. Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille d'échantillon est basé sur une comparaison de moyenne avec un test de Student. Afin de détecter une différence de valeur d'EVA moyenne d'au moins 10 unités entre le groupe expérimental et le groupe contrôle avec une puissance de 90% ($\beta=0.10$), un risque α bilatéral de 5% et en supposant un écart-type $\sigma=25$, il est nécessaire d'inclure un total de 133 patients par groupe pour une randomisation 1:1. En considérant 10% de patients non évaluables, un total de 148 patients par groupe est nécessaire. Au total, le nombre de patients à inclure est estimé à 296.

Le choix d'un écart-type de 25 est basé sur une étude destinée à évaluer l'efficacité de l'EVA pour mesurer l'anxiété préopératoire (20) et dans laquelle des valeurs de 23,2 et 24,4 ont été trouvées. Dans cette même étude, des valeurs moyennes d'EVA de 40,2 et de 40,1 ont été trouvées. Par ailleurs l'anxiété préopératoire en chirurgie ambulatoire sénologique a été estimée à 44,6 dans l'étude (21). Notons qu'en supposant une valeur d'EVA de 40 dans le bras contrôle (borne basse de la valeur attendue), une diminution de 10 points correspondrait à une diminution de 25%. En supposant une valeur d'EVA de 50 dans le bras contrôle (borne haute de la valeur attendue), une diminution de 10 points correspondrait à une diminution de 20%.

8.2. Population de l'étude

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Population en intention de traiter (ITT) = Ensemble des patients randomisés, éligibles ou non, qu'ils aient reçu ou non la prise en charge prévue dans leur bras d'allocation.

Population éligible : Ensemble des patients sans violation des critères d'inclusion majeurs (CI n° 2, 3, 5) ou de non inclusion majeurs (CNI n° 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11). Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont présentés dans la section 4.2.

Population évaluable : Ensemble des patients ayant une valeur d'EVA pour l'anxiété globale préopératoire.

Population per-protocole (PP) = Ensemble des patients randomisés dans le bras contrôle éligibles et évaluable et des patients randomisés dans le bras expérimental éligibles, évaluable et ayant été compliants au programme interventionnel durant 7 à 15 jours précédant la chirurgie.

8.3. Méthodes statistiques

Un plan d'analyse statistique (PAS) sera écrit avant le gel de la base de données. Les analyses seront réalisées après l'approbation du PAS sur la base de données gelée. Les patients seront analysés en ITT dans le bras dans lequel ils ont été alloués. En cas de déviation importante entre les effectifs des populations ITT et PP, l'analyse du critère principal sera également réalisée sur la population PP. Les populations sont décrites dans la section 8.2.

Tous les tests statistiques seront réalisés avec un seuil de significativité fixé à 5% (i.e., $p < 0.05$). Les données manquantes seront identifiées et ne seront pas imputées sauf mention contraire.

Analyse du critère principal

La moyenne de la valeur d'EVA pour l'anxiété globale à J0 (critère principal) sera calculée dans les 2 groupes. Un test de comparaison de moyennes de Student permettra de déterminer si la valeur d'EVA diffère significativement entre les 2 groupes. En complément, la taille d'effet (d de Cohen) sera calculée de façon à caractériser la magnitude de la différence ($d=0.2 \Rightarrow$ effet faible ; $d=0.5 \Rightarrow$ effet moyen ; $d=0.8 \Rightarrow$ effet fort). Une ANOVA permettra aussi de comparer le critère principal entre les 2 groupes en ajustant sur des facteurs pouvant être associés au niveau d'anxiété à J0 tels que le recours à la prémédication.

Analyse des critères secondaires

Les critères secondaires seront évalués au total et pour chacun des groupes.

Les variables qualitatives seront décrites par le nombre d'observations et le pourcentage. Les pourcentages seront calculés par rapport à la population totale hors données manquantes. Les variables quantitatives seront décrites par la médiane et l'étendue. Pour la comparaison des variables qualitatives, un test du Khi-2 ou un test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5 sera utilisé. Pour la comparaison des

variables quantitatives, un test de Student ou un test de la somme des rangs signés de Wilcoxon en cas de déviation à l'hypothèse de la loi normale sera utilisé.

La capacité des valeurs d'EVA et des caractéristiques psycho-cliniques individuelles (sexe, tabac, questionnaires psychologiques) à la consultation à prédire un risque d'anxiété préopératoire élevée ($EVA \geq 40$ à J0) sera évaluée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

9. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES ET INCIDENTS

Les événements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur (catégorie 2 selon l'article L1121 du CSP).

Les déclarants doivent spécifier dans le descriptif de la déclaration que le patient est inclus dans un essai clinique et identifier précisément l'essai clinique concerné (titre et n°ID-RCB).

Si l'investigateur a connaissance d'une atteinte à la sécurité des patients (survenue éventuelle d'effets indésirables non attendus ou de problème de sécurité impactant significativement la sécurité des participants et/ou la balance bénéfices/risques) dans le cadre de la recherche, il doit en informer sans délai le promoteur.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNÉES

Il incombe au promoteur d'obtenir l'accord de toutes les parties impliquées dans la recherche.

Le promoteur doit avoir un accès direct à tous les centres investigateurs, aux dossiers médicaux, aux données/documents sources et aux rapports, afin de permettre le contrôle de la qualité. Les investigateurs mettront à la disposition des personnes autorisées les documents et les données individuelles des patients qui sont essentiels au suivi continu de l'essai, au contrôle de la qualité et à la vérification de cette recherche conformément aux exigences réglementaires nationales.

11. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITÉ

11.1 Recueil et anonymisation des données

Gestion de la base de données

La base de données sera hébergée par l'Institut du Cancer Montpellier (ICM) - Val d'Aurelle, Unité de Biométrie - CTD INCa, 208 rue des Apothicaires - Parc Euromédecine - 34298 Montpellier cedex 5 - France sous la responsabilité de Sophie Gourgou.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2Recueil des données

La gestion de la base de données sera assurée par un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF) développé à l'aide du module CSOnline du logiciel Ennov Clinical®.

En cas de problème technique sur l'eCRF, l'investigateur peut se référer au mode opératoire spécifique de l'eCRF ou contacter directement l'investigateur :

ICM – Unité de Biométrie – CTD INCa

Data center UNICANCER

Du lundi au vendredi 9h-17h

Email: support.nom de l'étude@icm.unicancer.fr

Fax: +33 (0)4 67 61 37 18 Tél : +33 (0)4 67 61 45 48 / 24 52

Mot de passe d'accès sécurisé

Chaque utilisateur recevra dans sa boîte aux lettres personnelle un code d'accès (login) et un mot de passe personnel générés automatiquement par CSOnline pour se connecter à l'eCRF via le site web suivant :

<https://ecrfcval.icm.unicancer.fr/CSOnline/>

Un certificat de non-divulgaration de mot de passe est signé par l'investigateur principal engageant sa responsabilité quant à la confidentialité des codes d'accès pour tous les utilisateurs de l'eCRF dans son centre.

Collecte des données

Les données de l'étude seront enregistrées directement par les personnes identifiées et déclarées de chaque centre, via l'eCRF, et seront contrôlées et validées selon des procédures spécifiques.

A la fin de l'étude et une fois toutes les données eCRF validées, l'investigateur se connectera et signera toutes les pages afin de valider les données saisies pour chaque patient.

Le promoteur créera et enverra une copie électronique (fichier PDF) à l'investigateur. Cette copie doit être imprimée et signée par l'investigateur pour être archivée sur place.

L'investigateur devra s'assurer de l'exactitude, de l'exhaustivité et de la rapidité des données recueillies dans les eCRFs. Les modifications et/ou corrections devront être datées, paraphées et expliquées (si nécessaire) et ne devront pas cachées les données initiales.

Les corrections devront être effectuées par l'investigateur ou la personne désignée par ses soins et autorisée à remplir l'eCRF.

L'investigateur devra conserver les documents de l'étude comme spécifié dans les "Documents Essentiels pour la Conduite d'un Essai clinique » et selon les exigences réglementaires applicables. L'investigateur

devra prendre les mesures nécessaires pour empêcher toute destruction accidentelle ou prématurée de ces documents (ICH R2 Chapitre 4.9).

L'investigateur accepte de conserver les documents notifiant l'identité de tous les participants, tous les consentements éclairés signés originaux, les copies de tous les CRFs, et les dossiers sources.

Toutes les données entrées dans les eCRFs seront disponibles dans les documents sources. En cas de données manquantes ou inconnues, le codage à utiliser sera spécifié dans l'eCRF.

Le promoteur doit avoir à sa disposition la documentation source, sur le site investigateur, concernant toutes les données saisies dans l'eCRF.

Les CRFs devront être complétés 21 jours après la visite du patient.

Anonymisation des données

En accord avec la RGPD recommandant la pseudo-anonymisation des données, un numéro d'enregistrement sera utilisé pour identifier chaque patient et comme initial la première lettre du nom et du prénom. Une table de correspondance (clé d'identification) sera cryptée avec un mot de passe et conservée sur un serveur sécurisé (permettant de tracer les accès à cette table), dans un local à badge de sécurité.

Une veille régulière pour préserver, dans le temps, le caractère anonyme des données produites sera mise en œuvre par tout responsable de traitement selon la procédure de la direction du service informatique (DSI) pour les demandes à caractère médicales et sensibles.

11.2 Monitoring de l'essai

Conformément, au plan de monitoring axé sur les risques LIR (logistique, impact, ressources), les éléments suivants seront examinés:

- Consentements patients

11.3 Audit et Inspection

Le promoteur peut souhaiter réaliser un audit dans certains centres investigateurs. Le centre et l'investigateur conviennent que les audits peuvent être effectués par le promoteur ou toute personne dûment autorisée pendant au moins quinze ans après l'essai.

Plus généralement, le centre investigateur et l'investigateur s'engagent à consacrer le temps nécessaire aux procédures d'audit, au contrôle et aux informations complémentaires demandées par le promoteur ou par une autorité compétente concernée.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Une autorité compétente peut également souhaiter effectuer une inspection (pendant ou après l'essai). Si une autorité compétente demande une inspection, l'investigateur doit informer immédiatement le promoteur que cette demande a été faite. L'investigateur doit fournir un accès direct à tous les documents sources.

12. ASPECTS ADMINISTRATIFS, ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

12.1. Conduite de l'étude et responsabilités

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à conduire cette étude selon les Bonnes Pratiques Cliniques applicables en France et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Le promoteur

Le promoteur s'engage conformément à la loi en vigueur à :

- Souscrire une assurance responsabilité civile,
- Demander l'avis favorable du Comité pour la protection des personnes (CPP), ainsi que lors de toute modification substantielle,
- Envoyer l'avis favorable du CPP et le résumé de la recherche à l'ANSM,
- Déclarer au CPP et à l'ANSM le début et la fin de la recherche,
- Rédiger le rapport final de l'étude,
- Informer l'autorité compétente, le CPP et les participants de la recherche, à leur demande, des résultats de l'étude,
- Archiver les documents essentiels de l'étude dans le dossier principal de l'essai pendant au moins 15 ans après la fin de la recherche.

L'investigateur

Il est de la responsabilité de chaque investigateur de :

- Fournir au promoteur son curriculum vitae,
- Mener l'essai clinique selon le protocole approuvé par le CPP,
- Recueillir le consentement éclairé oral ou écrit de chaque patient participant à l'essai. Une copie est remise au patient, l'original doit être conservé par l'investigateur,
- Remplir régulièrement l'eCRF pour chaque patient inclus dans l'essai,
- Mettre à la disposition de l'ARC mandatée par le promoteur les documents sources des patients afin de confronter les données avec celles entrées dans l'eCRF et de permettre leur validation,
- Archiver tous les documents de l'étude (CRFs, consentement éclairé) pour une période de 15 ans,
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

12.2. Information du patient et consentement

Le consentement éclairé, écrit du patient doit être obtenu par l'investigateur ou par une personne désignée par l'investigateur avant enregistrement de toute donnée personnelle. Le consentement doit être signé et daté par le patient et l'investigateur ou la personne désignée par l'investigateur.

L'obtention du consentement éclairé exige que le patient reçoive une information claire et complète de la part de l'investigateur.

La déclaration signée et datée de ce consentement éclairé sera archivée dans le dossier du site de l'investigateur afin que les formulaires puissent être récupérés en tout temps à des fins de vérification et d'inspection. Une copie signée et datée de la lettre d'information et du consentement doit être remise au patient dès qu'elle est signée.

12.3. Autorisations réglementaires

La recherche sera effectuée conformément à la réglementation française en vigueur, notamment les dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique (annexe 8), les articles L1121-1 et suivants (annexe 8), les lois de bioéthique, la loi de protection des données, la déclaration d'Helsinki (annexe 8), la loi Jardé n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative à la recherche portant sur la personne humaine (application par le décret 2016-1537 (annexe 8) et 1538 et les bonnes pratiques cliniques.

Conformément aux dispositions des articles 39 et 40 de la loi Informatique et Libertés du 6 août 2004 et du 27 avril 2016, les patients disposent d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement ou de limitation sur les données les concernant et sur le règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données personnelles et à la libre circulation de ces données dit "RGPD" (Règlement général sur la protection des données). Ils ont également le droit de s'opposer à la transmission de ces données. Ces droits s'exercent auprès de leur médecin investigateur qui en informera le promoteur dans les meilleurs délais.

12.4. Traitement des données

Conformément au décret n° 2016-1872 du 26 décembre 2016 (annexe 8) publié au Journal Officiel du 28 décembre 2016, l'ICM suit la méthodologie de référence MR001 de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

12.5. Amendements au Protocole

Seul le promoteur est autorisé à modifier le protocole, en consultation avec le coordonnateur de l'essai.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Conformément aux articles L.1123-9 et R.1123-35 du Code de la santé publique, toute modification intervenue après le début de la recherche, ayant une incidence sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, (tout ce qui concerne leur sécurité), sur les conditions de validité des recherches, sur l'interprétation des documents scientifiques étayant le développement des recherches ou sur leurs modalités de conduite, conformément à l'article L.1123-9 et R.1123-35 du Code de la santé publique.

Une demande de modification substantielle est envoyée par le promoteur au CPP pour avis. Sur réception de l'avis favorable, la version modifiée du protocole est ensuite transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non-substantielle au protocole est une modification mineure ou une clarification sans restriction de la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes, mais feront l'objet d'une entente entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées dans le dossier de suivi de l'étude et seront transmises au CPP pour information.

12.6. Critères d'arrêt par le promoteur

L'étude peut prendre fin prématurément en raison d'une décision des autorités, d'un changement d'avis du CPP ou à la discrétion du promoteur.

Si l'étude est interrompue prématurément, le promoteur en informera rapidement l'investigateur. L'investigateur doit alors informer tous les patients participants dans un délai de quatre semaines. Comme l'a demandé le promoteur, tous les documents de l'étude doivent être recueillis et tous les formulaires électroniques doivent être remplis dans la mesure du possible.

13. CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE INTELLECTUELLE

13.1. Confidentialité

Toutes les informations divulguées ou fournies par l'ICM ou produites au cours de l'étude y compris, mais sans s'y limiter, le protocole, le CRF, les données précliniques et les résultats obtenus au cours de l'essai clinique sont confidentiels. L'investigateur et toute personne sous leur autorité acceptent de s'engager à garder confidentiel et de ne pas divulguer ces informations à un tiers sans l'approbation écrite préalable du promoteur.

Toutefois, la soumission de ce protocole et d'autres documents nécessaires au comité d'éthique/autorité compétente est expressément autorisée, leurs membres ayant la même obligation de confidentialité. Les co-investigateurs sont liés par la même obligation que les investigateurs. Les investigateurs doivent informer les co-investigateurs de la nature confidentielle de l'étude clinique.

13.2. Propriété Intellectuelle

Toutes les informations et les documents fournis par le promoteur sont et demeurent la propriété exclusive du promoteur. Les investigateurs ne doivent mentionner aucune information dans une demande de brevet ou pour tout autre droit de propriété intellectuelle.

Tous les résultats, donnés, documents et inventions, qui surviennent directement ou indirectement du protocole sous quelque forme que ce soit, seront la propriété immédiate et exclusive du promoteur. Le promoteur peut utiliser ou exploiter tous les résultats à sa seule discrétion, sans aucune limite à son droit de propriété (territoire, champ, continuation). Le promoteur n'a aucune obligation de breveter, de développer, de commercialiser ou d'utiliser les résultats du protocole.

Le cas échéant, les investigateurs et / ou les co-investigateurs doivent fournir toute l'assistance requise par le promoteur, aux frais du promoteur, pour l'obtention et la défense de tout brevet, y compris la signature de documents juridiques.

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1. Financement de la recherche

A compléter selon la réponse à l'appel à projet.

14.2. Assurance

Une assurance a été souscrite par le promoteur (ICM) auprès de SHAM (contrat n°140.474) pour tous les sujets inclus dans l'étude à compter de leur inclusion (c'est-à-dire, de la date de signature du consentement éclairé) conformément aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à leur charge en application de l'article L 1121-10 du Code de la Santé Publique.

15. PUBLICATION DES DONNÉES ET AUTEURS

15.1. Publication des données

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Le coordinateur s'efforcera de soumettre une publication dans un délai d'un an à compter de la présentation des résultats finaux par le biostatisticien. Aucune publication ou présentation des résultats de cet essai ne peut être faite sans l'accord du promoteur et du coordinateur.

Les auteurs de la publication sont les suivants :

- l'auteur principal (en principe le coordinateur, sauf demande expresse de ce dernier) ;
 - un nombre limité d'investigateurs limité à 1 par centre selon l'ordre de recrutement. Une pondération peut être envisagée pour les grands centres de recrutement ;
- Un investigateur qui n'a pas été inclus sera remercié à la fin de l'article ;

- le biostatisticien sera classé 3e auteur et pourra être 1er ou 2e auteur selon les publications dérivées ;
- un représentant de la DRCI sera inclus dans les auteurs (rédacteur scientifique, directeur de la DRCI ou chef de projet en fonction de leur implication) ;
- le dernier auteur est généralement le coordinateur de l'étude (sinon l'auteur principal) ou quelqu'un qui a pris des mesures décisives dans la conception et/ou la réalisation de l'étude ;

Si le nombre maximum d'auteurs autorisés par l'éditeur est très limité, une restriction sera faite par le coordonnateur avec l'aide de la DRCI en tant que représentant du promoteur.

Dans le cas d'une publication dérivée, les auteurs pourront être différents de ceux de l'article princeps et refléter la spécialité intéressée par l'article, mais cette dernière devra toujours intégrer au minimum le nom du coordonnateur ou un clinicien de l'ICM.

De même, lors d'une soumission d'abstract, l'ordre des auteurs pourra varier selon le congrès où la communication est faite.

Pourront figurer dans les remerciements en fin d'article :

- Les patients et leurs familles
- Le (s) chef(s) de projet de la DRCI
- Le (s) data-manager(s) et les ARC(s) investigateurs
- Tous les participants et les représentants de la DRCI ne figurant pas dans les auteurs
- Les partenaires et financeurs conformément aux contrats de partenariat signés avec le promoteur ICM

15.2. Déclaration de partage des données

- Les données individuelles des participants seront disponibles.

- Les données partagées seront toutes les données individuelles des participants recueillies au cours de l'essai, après la dé-identification.
- Les documents disponibles seront : Protocole d'étude, plan d'analyse statistique, rapport d'étude clinique, code analytique.
- Les données seront disponibles immédiatement après la publication sans limitation dans le temps et pourront être consultées par toute personne qui désire accéder aux données.
- Les ensembles de données générés pendant et/ou analysés pendant la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

16. RÉFÉRENCES

1. Pekcan M, Celebioglu B, Demir B, Saricaoglu F, Hascelik G, Yukselen MA, Basgul E, Aypar U. The effect of premedication on preoperative anxiety. *Middle East J Anaesthesiol*. 2005 Jun;18(2):421-33.
2. Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Annequin D. L'anxiété préopératoire: manifestations cliniques, évaluation et prévention. *Ann Méd-PsycholRevPsychiatr*; 2010; 168:588-92.
3. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *AnesthAnalg*; 1991; 73:190-8.
4. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *ActaAnaesthesiolScand*; 2001; 45:298-307.
5. Spielberger CD. Theory and research on anxiety. *Anxiety and behavior* ; 1966 ; 1: 3- 20.
6. Miller SM. Coping with impending stress: psychophysiological and cognitive correlates of choice. *Psychophysiology*; 1979; 16:572-81.
7. Beydon L, Dima CE. Anxiété périopératoire : évaluation et prévention, Le praticien en anesthésie réanimation; 2007; 13:161-70.
8. Miller SM, Mangan CE. Interacting effects of information and coping style in adapting to gynecologic stress: should the doctor tell all? *J PersSocPsychol*; 1983; 45:223-36.
9. The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. Christoph H. Kindler, Christoph Harms, Felix Amsler, Thomas Ihde-Scholl and Daniel Scheidegger. *Anesth Analg* 2000;90:706-12
10. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM. Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *AnesthAnalg*; 1993; 77:121-5.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

11. Kulik JA, Mahler HI, Moore PJ. Social comparison and affiliation under threat: effects on recovery from major surgery. *J Pers Soc Psychol* ; 1996; 71:967-79.
12. Muñoz HR1, Dagnino JA, Rufs JA, Buggedo GJ. Benzodiazepine premedication causes hypoxemia during spinal anesthesia in geriatric patients. *Reg Anesth*. 1992 May-Jun;17(3):139-42.
13. Agelink MW1, Majewski TB, Andrich J, Mueck-Weymann M. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):997-1006.
14. Effect of Sedative Premedication on Patient Experience After General Anesthesia A Randomized Clinical Trial. Axel Maurice-Szamburski; Pascal Auquier; Véronique Viarre-Oreal; Philippe Cuvillon; Michel Carles; Jacques Ripart; Stéphane Honore ; Thibaut Triglia; Anderson Loundou; Marc Leone; Nicolas Bruder; for the PremedX Study Investigators *JAMA*. 2015;313(9):916-925.
15. Mechanisms of stress in the brain. Bruce S McEwen, Nicole P Bowles, Jason D Gray, Matthew N Hill, Richard G Hunter, Ilia N Karatsoreos and Carla Nasca. *Nature Neuroscience* volume 18, pages1353–1363(2015)
16. Gevirtz R. The promise of Heart Rate Variability Biofeedback : Evidence-Based Applications. *Biofeedback* 2013 ; 41 (3) : 110-20.
17. Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis. Heidi Jiang, Matthew P. White, Michael D. Greicius, Lynn C. Waelde and David Spiegel. *Cerebral Cortex*, August 2017;27: 4083–4093
18. Mc Craty R, Atkinson M, Tiller WA et al. The Effects of Emotions on Short-Term Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability *J Cardiology* 1995 ; 76 : 1089-93.
19. Servant D, Lebeau JC, Mouster Y et al. La variabilité cardiaque, un bon indicateur de la régulation des émotions. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* 2008 ; 18 : 45-8.
20. Robert B. Mesure de l'anxiété préopératoire par l'échelle visuelle analogique. UE7 : Mémoire professionnel pour l'obtention d'un Diplôme d'Etat d'infirmier anesthésiste. CHU Poitiers
21. Amraoui J, Pouliquen C, Fraisse J, Dubourdieu J, Rey Dit Guzer S, Leclerc G, de Forges H, Jarlier M, Gustowski M, Bleuse JP, Janiszewski C, Diaz J, Cuvillon P. Effects of a Hypnosis Session Before General Anesthesia on Postoperative Outcomes in Patients Who Underwent Minor Breast Cancer Surgery. The HYPNOSEIN Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2018 Aug 17; 1(4).



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ANNEXES

- ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE GAD-7 A RAJOUTER
- ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE APAIS
- ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE QOR
- ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE EVAN-G
- ANNEXE 5 : ECHELLES VISUELLES ANALOGIQUES
- ANNEXE 6 : ECHELLE ISI A RAJOUTER
- ANNEXE 7 : TEXTE DE LA BANDE AUDIO
- ANNEXE 8 : QUESTIONS PATIENTS
- ANNEXE 9 : REGLEMENTAIRE
- ANNEXE 10 : TEXTE DE LA BANDE VIDEO DE FORMATION POUR LES PATIENTS

Enseignement Supérieur (ABES) .
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

ANNEXES

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE GAD-7

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE APAIS

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE QoR

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE EVAN-G

ANNEXE 5 : ECHELLES VISUELLES ANALOGIQUES

ANNEXE 6 : ECHELLE ISI

ANNEXE 7 : TEXTE DE LA BANDE AUDIO

ANNEXE 8 : QUESTIONS PATIENTS

ANNEXE 9 : REGLEMENTAIRE

ANNEXE 10 : TEXTE DE LA BANDE VIDEO DE FORMATION POUR LES PATIENTS



ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE GAD-7

Protocole : COHEC 2			
 N° Centre	 Nom	 Prénom	 N° Patient
GAD-7			

GAD-7

Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous été dérangé(e) par les problèmes suivants? <i>(Utilisez un « ✓ » pour indiquer votre réponse)</i>	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
1. Sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Incapable d'arrêter de vous inquiéter ou de contrôler vos inquiétudes	0	1	2	3
3. Inquiétudes excessives à propos de tout et de rien	0	1	2	3
4. Difficulté à se détendre	0	1	2	3
5. Agitation telle qu'il est difficile de rester tranquille	0	1	2	3
6. Devenir facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Avoir peur que quelque chose d'épouvantable puisse arriver	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T____ = ____ + ____ + ____)

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE APAIS

Protocole : COHEC 2

N° Centre	Nom	Prénom	N° Patient	AP AIS	

Madame, Monsieur,

Merci de répondre en cochant par une croix aux six questions.

1 : Je suis préoccupée par l'anesthésie	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence
2 : Je pense continuellement à l'anesthésie	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence
3 : J'aimerais en savoir le plus possible sur l'anesthésie	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence
4 : L'intervention m'inquiète	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence
5 : Je suis préoccupée par l'intervention	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence
6 : Je voudrais en savoir le plus possible sur l'intervention	☐ Pas du tout	☐ Un peu	☐ Modérément	☐ Beaucoup	☐ En permanence



ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE QoR

Protocole : COHEC 2

 N° Centre	 Nom	 Prénom	 N° Patient	QoR
-----------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	------------------------------------	------------

Madame, Monsieur,
Merci de répondre en entourant le chiffre qui vous semble le plus proche de ce que vous ressentez.

1 Votre respiration est-elle facile et calme ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
2 Mangez-vous avec appétit ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
3 Vous sentez vous reposé ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
4 Avez-vous bien dormi la nuit précédente ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
5 Etes-vous capable de réaliser votre toilette de manière autonome ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
6 Etes-vous capable de parler avec votre famille ou amis ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
7 Avez-vous eu besoin du personnel médical de la clinique ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
8 Etes-vous capable de réaliser vos activités habituelles à domicile ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
9 Vous sentez vous confortable, à votre aise en général ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment
10 Avez-vous un sentiment général de bien-être ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Jamais												Constamment

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.
Enseignement Supérieur (ABES)

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

11 Avez-vous des douleurs modérées ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais											Constamment
12 Avez-vous des douleurs importantes ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais											Constamment
13 Avez-vous des nausées et/ ou vomissements ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais											Constamment
14 Vous sentez vous anxieux, ou inquiet ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais											Constamment
15 Vous sentez vous déprimé ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais											Constamment



ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE EVAN-G

Protocole : COHEC 2

 N° Centre	 Nom	 Prénom	 N° Patient	EVAN-G
-----------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	------------------------------------	--------

Madame, Monsieur,
Dans le cadre de votre chirurgie, l'équipe d'anesthésie s'est engagée dans une démarche qualité sur la satisfaction de votre prise en charge.
Merci de répondre en cochant la réponse qui vous semble le plus proche de ce que vous ressentez.

Avant l'opération, lors des visites avec l'anesthésiste					
1 J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
2 J'ai pu poser les questions que je voulais	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
3 Je me suis senti rassuré, détendu, mis en confiance	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
Avant l'opération, lors des visites avec le chirurgien					
4 J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
5 Je me suis senti rassuré, détendu, mis en confiance	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
6 Le chirurgien a été attentionné	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
Des premières consultations jusqu'à la descente au bloc					

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

7 Mon intimité a été respectée	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
A l'arrivée au bloc					
8 J'ai été gêné dans mon confort : froid, chaud, mal installé sur la table..	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
9 Mon intimité a été respectée	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
10 Les médecins ont été attentionnés	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
En salle de réveil					
11 J'ai ressenti des sensations désagréables comme : soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
12 j'ai été gêné dans mon confort : froid, chaud, mal installé sur le lit..	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
13 J'ai eu mal	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
14 J'ai eu un réveil agréable	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
15 Les médecins et le personnel soignant ont été attentionnés	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
Depuis mon retour dans le service					

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2



16 J'ai ressenti des sensations désagréables comme : soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
17 j'ai été gêné dans mon confort : froid, chaud, mal installé sur le lit...	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
18 J'ai eu des difficultés à effectuer les gestes de la vie quotidienne : communiquer, manger, se laver, aller aux toilettes...	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
19 J'ai eu mal	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

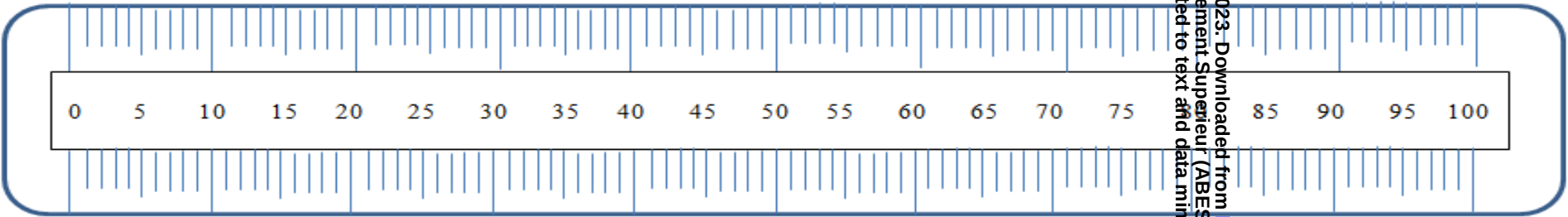
20 J'ai été soulagé de ma douleur	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
21 Les médecins ont été attentionnés	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
22 Le personnel soignant a été attentionné	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
23 Mon intimité a été respectée	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
Globalement, depuis la première consultation jusqu'à ce jour					
24 J'ai pu voir mon entourage (famille, amis)	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
Les délais d'attente m'ont paru anormalement élevés					
25 Pour avoir un rendez-vous avec l'anesthésiste ou le chirurgien	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu
26 Lors des consultations avant l'opération	☐ Beaucoup moins bien qu'attendu	☐ Un peu moins bien qu'attendu	☐ autant qu'attendu	☐ un peu mieux qu'attendu	☐ Beaucoup mieux qu'attendu



Protocole : COHEC 2

N° Centre	Nom	Prénom	N° Patient	ANNEXE 5 :ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE POUR LA DOULEUR ET L'ANXIETE
-----------	-----	--------	------------	--

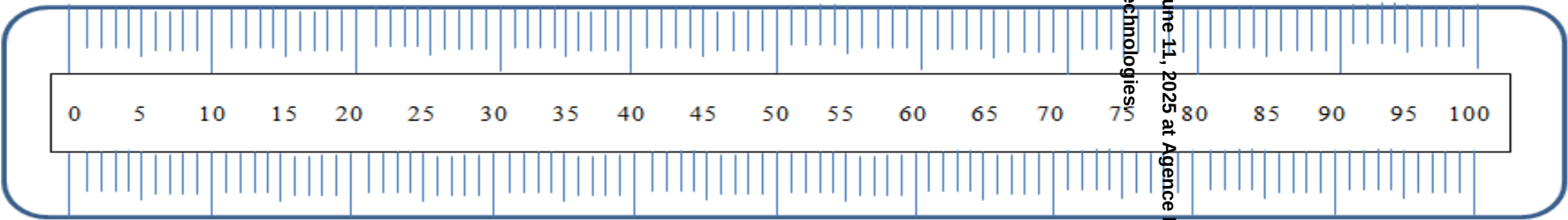
- POUR LA DOULEUR (ENTOURER LA GRADUATION QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE)



PAS DE DOULEUR = 0

DOULEUR MAXIMALE IMAGINABLE = 100

- POUR L'ANXIETE : GLOBALE, DUE A L'ANESTHESIE, DUE A LA CHIRURGIE, FACE L'INCONNU, FACE AU RISQUE DU RAPPORT DE LA CHIRURGIE EN RAISON DE LA CRISE SANITAIRE LIE AU COVID (PCR POSITIVE, ABSENCE DE LIT DANS LES SERVICES) ET PAR RAPPORT A VOTRE MALADIE ACTUELLE (ENTOURER LA GRADUATION QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE)



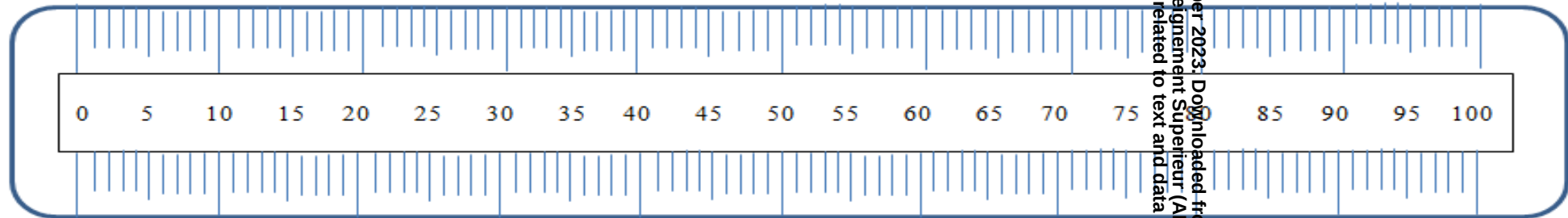
PAS D'ANXIETE = 0

ANXIETE MAXIMALE IMAGINABLE = 100

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

N° Centre	Nom	Prénom	N° Patient	ANNEXE5 :ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE POUR LA QUALITE DE REVEIL ET DE LA FATIGUE
-----------	-----	--------	------------	--

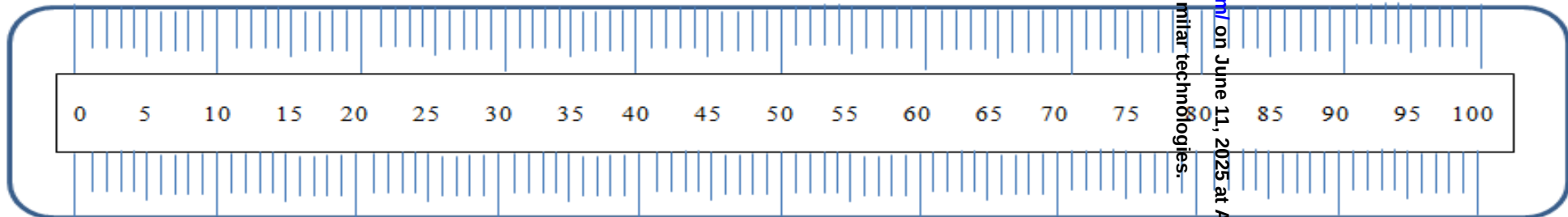
- **POUR LA QUALITE DE REVEIL (ENTOURER LA GRADUATION QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE)**



TRES BON REVEIL = 0

REVEIL LE PLUS MAUVAIS IMAGINABLE = 100

-**POUR LA FATIGUE (ENTOURER LA GRADUATION QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE)**



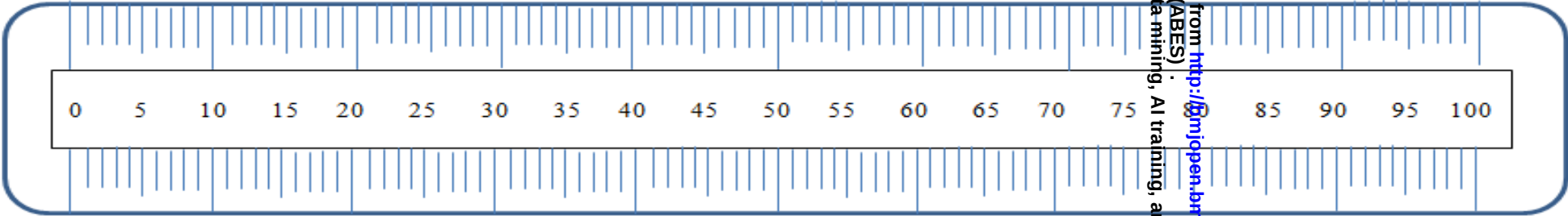
PAS DE FATIGUE = 0

FATIGUE LA PLUS IMPORTANTE IMAGINABLE = 100



N° Centre	Nom Prénom	N° Patient	ANNEXE 5 :ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE POUR LE CONFORT ET LA SATISFACTION DE PRISE EN CHARGE
---	--	---	--

-POUR LE CONFORT ET LA SATISFACTION DE PRISE EN CHARGE (ENTOURER LA GRADUATION QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE)



PRISE EN CHARGE = 0
LA PLUS MAUVAISE IMAGINABLE

PRISE EN CHARGE IDEALE = 100

ANNEXE 6 : ECHELLE ISI

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

Pour chacune des questions, veuillez encrer le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÊTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation:

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

ANNEXE 7 : TEXTE DE LA BANDE AUDIO

Séance d'hypnose pour COHEC 2

Ce qu'il faut faire avant d'écouter les audio :

Pour écouter des bandes audio nous vous invitons à vous installer dans un endroit calme, sans risque d'être déranger.

Prévoyez un temps d'environ minimum de 10 mn (aidez-vous éventuellement d'une alarme douce).

Prenez quelques repères autour de vous :

- Repères visuels (les meubles qui vous entourent, leur couleur...)
- Repères auditifs (bruit autour de vous et au loin)
- Repères sensoriels (sensation du fauteuil dans lequel vous êtes assis (en cuir en tissu, confortable doux ...) qui est très solide

Déclencher la bande audio de votre choix.

Poser la main sur le ventre, ou sur le thorax.

Maintenant je vous invite à faire une profonde inspiration en faisant soulever la main et en fermant les yeux, puis

Texte sur la respiration apaisante

Installer vous confortablement là où vous êtes

Posez une main sur le ventre et faites une belle inspiration ...

Suivi d'une profonde expiration ...très bien

Laissez le ventre gonfler à chaque inspiration, et redescendre à chaque expiration...bien

Observez la main qui bouge au rythme de la respiration, un peu comme une feuille légère qui se balance au rythme paisible du souffle qui va et qui vient.

C'est très bien comme ça ...

Observer comment l'air est plus frais à l'inspiration ...devant les narines

Observer comment il est plus chaud à l'expiration au bord des lèvres...

L'air pénètre sans aucun effort par le nez, ...Il s'y nettoie, se réchauffe et arrive sans aucun effort dans les poumons...

Observez comment ces bulles d'air voyagent à travers le corps....

Observez-les comme si elles avaient des couleurs différentes, des couleurs vivantes lumineuses, des couleurs pastels, relaxantes et apaisantes ...

Certaines vont vers les muscles pour les détendre, relâcher, libérer chaque partie qui en a besoin...

Certaines vont participer à réguler ce qui doit être réguler...à nettoyer ce qui doit être nettoyer...à éliminer ce qui doit être éliminer.

Certaines vont vers le cœur pour le poser... L'apaiser, le reposer ...le temps d'une pause qui repose.

Observer comment la respiration se modifie à chaque inspiration, comme elle devient lente régulière, rassurante et comment elle se modifie à chaque expiration, profonde, relaxante, apaisante.

Observer comment vous aspirer le calme la détente à chaque inspiration.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Observer comment vous expirez les tensions, l'inutile, le futile à chaque expiration.
Observer comment le corps se modifie à chaque inspiration, comment il retrouve du confort du bien-être de la détente.
Comment il se modifie à chaque expiration, devenant de plus en plus léger, de plus en plus apaisé relâché ...
Prenez le temps de garder ce qui est important pour vous en cet instant ...
Prenez le temps d'apprécier le bien-être qui s'installe, un peu plus chaque jour, et dans chaque partie du corps, et ce de plus en plus.
Prenez le temps de garder en mémoire la sensation qui est agréable pour vous, en cet instant, pour retrouver cet état de bien-être et de confort quand vous le souhaitez.
Soyez rassuré vous retrouverez chaque jour un plus de confort de détente, de bien être de relaxation à chaque respiration, maintenant et dans le futur...
Vous retrouvez encore un peu plus de vos compétences physiques, psychologiques et ce à chaque respiration que vous faites en cet instant et dans les jours qui viennent ...
Maintenant je vous invite à garder précieusement tous ce qui est bon pour vous de ces moments, de ces sensations de ces échanges que vous faites, garder le dans votre mémoire
Maintenant.
Je vous invite à faire une grande inspiration profonde et retrouver tranquillement l'endroit où vous êtes installé d'abord le contact avec le sol ou le fauteuil de votre corps, l'ambiance sonore de la pièce.
Et vous pouvez ouvrir les yeux et retrouver les repères de la pièce
Et maintenant très important étirez-vous longuement et baillez
Et surtout garder ce qui est important pour vous.

Séance sur le lieu de sécurité :

Prenez une profonde inspiration et fermer les yeux
Je vous propose de choisir un lieu agréable connu de vous ...
Cela peut être un endroit bien ordinaire chez vous, dans le salon, le jardin, ...
Ou bien un autre lieu totalement différent, laissez les yeux regarder ce qui vous entourent dans ce lieu, les couleurs, les lumières, les choses en mouvement ou immobiles ; Il y a des bruits et des sons
Des bruits que vous écoutez, peut-être d'un peu plus près, un son très agréable à écouter, peut être le bruit d'une musique, de chant d'oiseaux ou bien d'autre sons ...
C'est très agréable de profiter de ce moment-là...voilà
Peut-être, êtes-vous posé ou bien en mouvement ...
Peut-être, êtes-vous seul ...ou bien accompagné...
Vous pouvez redécouvrir ce lieu de manière nouvelle, plus précise, plus intense...
Sentir et ressentir ce lieu, le bien être, le confort qui y règne, la sécurité qui s'en dégage
sentir l'air sur la peau, le visage ... voilà
Sentir cette ambiance agréable, réconfortante ...voilà
Sentir les odeurs qui s'y trouvent, des odeurs de natures, peut-être de fleurs, de soleil, des odeurs apaisantes, ou bien des parfums plus intenses, dynamique, plus énergique
Profitez de faire ce qui vous plaît dans ce lieu : parler, rire, marchez, chanter, lire ou autre chose encore ... ne rien faire peut-être ...voilà ...
Profitez de faire ce qui est utile pour vous en cet instant, dans ce lieu.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Profiter de ressentir tout ce que cet endroit vous apporte.

Tout ce que vous êtes en train d'absorber et nettoyer en respirant dans ce lieu et de nettoyer ...

D'absorber du calme de l'énergie du confort, de la détente.... voilà

Garder précieusement ce qui est bon pour vous de cet endroit maintenant, de ce moment ce peut être une image, un son, une odeur, une sensation sur le corps ... et ranger la dans votre mémoire ... vous le retrouverez chaque fois que vous le souhaitez ...

Maintenant que vous avez rangé ce qui est important ...

Je vous invite à faire une grande inspiration profonde et retrouver tranquillement l'endroit où vous êtes installé d'abord le contact avec le sol ou le fauteuil de votre corps.

L'ambiance sonore de la pièce.

Et vous pouvez ouvrir les yeux et retrouver les repères de la pièce

Et maintenant très important étirez-vous longuement et baillez

Et surtout garder ce qui est important pour vous.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

ANNEXE 8 : QUESTIONS PATIENTS

QUESTIONS POUR TOUS LES PATIENTS	
A L'INCLUSION/ Avec l'ARC	
Comment qualifieriez-vous vos souvenirs de réveil après une anesthésie?	☐ ₁ Plutôt bon ☐ ₂ Moyen ☐ ₃ Mauvais ☐ ₄ Je ne sais pas ☐ ₅ Jamais eu d'anesthésie générale
A J-1 La veille de la chirurgie	
A ce jour êtes-vous satisfait des informations que vous avez reçu pour votre anesthésie	Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup énormément
A ce jour êtes-vous satisfait des informations que vous avez reçu pour la chirurgie	Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup énormément
A ce jour êtes-vous satisfait des informations que vous avez reçu pour l'hospitalisation ?	Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup énormément
Avez-vous réalisé des activités particulières (pour vous détendre par exemple) en vue de la chirurgie ?	☐ ₀ Non ☐ ₁ Oui Si oui cocher 1 ou plusieurs réponses: ☐ activité sociale (par exemple voir plus d'amis...) ☐ activité physique et sportive (par exemple marche course...) ☐ activité relaxante (par exemple yoga sophrologie, méditation...) ☐ médicaments (par exemple homéopathie allopathie naturopathie...) ☐ autre : précisez....
A J1 (H+24)	
Présence de nausées et vomissements postopératoires ?	☐ ₀ Non ☐ ₁ Oui Si oui évaluation de 0 à 3 : 1/nausée légère ; 2/nausée forte ; 3/ vomissement

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Comment qualifieriez-vous votre douleur ?	☐ 1 Pas de douleur ☐ 2 Douleur présente mais acceptable ☐ 3 Désagréable ☐ 4 Très désagréable
Comment jugez-vous la qualité de votre réveil ?	☐ 1 Excellente ☐ 2 Bonne ☐ 3 Moyenne ☐ 4 Médiocre
A J2 (H+48)	
Vous vous êtes levé ?	☐ 0 Non ☐ 1 Oui
avez-vous marché ?	☐ 0 Non ☐ 1 Oui
Avez-vous mangé ?	☐ 0 Non ☐ 1 Oui
Avez-vous bu ?	☐ 0 Non ☐ 1 Oui
A 1, 2 et 3 MOIS	
A 1 mois	
Comment qualifieriez-vous votre douleur au niveau de la région opérée?	☐ 1 Pas de douleur ☐ 2 Douleur présente mais acceptable ☐ 3 Désagréable ☐ 4 Très désagréable
A 2 mois	
Comment qualifieriez-vous votre douleur au niveau de la région opérée?	☐ 1 Pas de douleur ☐ 2 Douleur présente mais acceptable ☐ 3 Désagréable ☐ 4 Très désagréable
A 3 mois	
Comment qualifieriez-vous votre douleur au niveau de la région opérée?	☐ 1 Pas de douleur ☐ 2 Douleur présente mais acceptable ☐ 3 Désagréable ☐ 4 Très désagréable
Question spécifique pour les patients du groupe Expérimentale	
A L'INCLUSION/ Avec l'ARC	

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Etes- vous favorable à l'apprentissage d'une technique non médicamenteuse pour gérer l'anxiété pré opératoire ?	☐ ₀ Non ☐ ₁ Oui ☐ ₂ Je le fais uniquement pour l'étude
Comment évalueriez-vous la formation COHEC ?	Note de 0 à 10 0 vous n'avez pas apprécié du tout – 10 vous la trouvez excellente
Pensez-vous y adhérer pour vous préparer à la chirurgie ?	☐ ₀ Non ☐ ₁ Oui ☐ ₂ Peut être
A J-1 La veille de la chirurgie	
Comment estimez-vous votre adhésion au programme ?	☐ ₁ Très bonne ☐ ₂ Bonne ☐ ₃ Moyenne ☐ ₄ Mauvaise
Comment jugez-vous le niveau de difficulté ?	☐ ₁ Facile ☐ ₂ Difficile ☐ ₃ Très difficile
A J1 (H+24)	
Utiliserez-vous la technique de préparation pour d'autres gestes ou examens (IRM...) ?	☐ ₁ Pas du tout ☐ ₁ Un peu ☐ ₁ Moyennement ☐ ₁ Beaucoup ☐ ₁ Enormément
Avez-vous constaté une amélioration de votre anxiété avec cette technique ?	☐ ₁ Pas du tout ☐ ₁ Un peu ☐ ₁ Moyennement ☐ ₁ Beaucoup ☐ ₁ énormément
Recommanderez-vous cette technique à vos proches et amis ?	☐ ₁ Pas du tout ☐ ₁ Un peu ☐ ₁ Moyennement ☐ ₁ Beaucoup ☐ ₁ énormément
Etes-vous satisfait d'avoir appris une technique qui vous donne une autonomie pour apprendre gérer votre niveau d'anxiété (ne plus dépendre de médicament) ?	☐ ₁ Pas du tout ☐ ₁ Un peu ☐ ₁ Moyennement ☐ ₁ Beaucoup ☐ ₁ énormément
Question spécifique pour les patients du groupe Standard	
A J-1 La veille de la chirurgie	



Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

Avez-vous réalisé de la cohérence cardiaque et / ou de l'hypnose depuis la consultation anesthésiste ?	☐ Non
	☐ Oui Si oui ☐ Cohérence
	cardiaque
	☐ Hypnose
	Combien de fois par jour : Combien de jour :

For peer review only

Enseignement Supérieur (ABES) .
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

ANNEXE 9 : REGLEMENTAIRE

Declaration of Helsinki

[http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage])

Loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>

Décision du 24 novembre 2006 sur les BPC

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256>

Décret n°2016-1537 relatif aux recherches impliquant la personne humaine paru le 16 Novembre 2016 (Application de la loi Jardé)

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033394083&categorieLien=id>

Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033538105>

Décret n° 2016-1872 du 26 décembre 2016 paru au JO du 28 décembre 2016

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702868&dateTexte=&categorieLien=id>

International Council for Harmonisation Guidelines

<http://www.ich.org/products/guidelines.html>

ANNEXE 10 : TEXTE DE LA BANDE VIDEO DE FORMATION POUR LES PATIENTS

Plan et texte de la vidéo pour la formation des patients :

Je suis le Dr Amraoui Jibba

A -But de la vidéo : vous expliquer comment la respiration et l'hypnose peuvent agir sur l'anxiété et vous donner certaines recommandations :
Comment ça marche sur l'anxiété ?

Concernant la respiration

On sait de manière scientifique que si on agit sur notre fréquence respiratoire on agit également sur notre système nerveux autonome (**qui est constitué de 2 circuits : sympathique : accélère toutes les fonctions, de l'organisme (c'est la pédale de l'accélérateur et le parasympathique : ralentit toutes les fonctions de l'organisme (la pédale du frein))**)

Donc si je respire très vite : je vais avoir tendance à accélérer mon rythme cardiaque, augmenter ma tension et je secrète plus d'hormones de stress.

Si je ralentis ma respiration : je ralentis mon rythme cardiaque et je secrète moins d'hormones de stress

Équilibre : respiration lente avec temps inspiratoire = temps expiratoire procure un état agréable de relaxation.

Concernant l'hypnose

Nous savons que **notre cerveau se met spontanément en état d'hypnose à la maison** au travail ou en voiture (quand vous pensez à des choses agréables) alors que vous êtes en réunion ou en conduisant ...)

Le cerveau a besoin de toujours s'occuper et de résoudre des problèmes

Pour l'aider à penser à des choses agréables, nous vous proposons des **bandes audio pré enregistrées par nous-même et à écouter pour vous aider à reproduire cet état d'hypnose naturelle**

Vous pouvez les écouter autant que vous le souhaitez en respectant certaines recommandations que l'on détaillera ensuite.

Vous pouvez pratiquer ces exercices respiratoires et écouter ces bandes audio en toute sécurité.

Nous avons déjà testé ce programme sur 53 patientes qui n'ont signalé aucun effet indésirable, et qui les ont appréciés pour la gestion de leur anxiété.

Recommandations pour les exercices respiratoires

- Pratiquez en respectant les recommandations du livret qui vous a été remis (cf livret)
- Il y a un minimum de pratique : 3 fois par jour pendant 7 jours et le matin du bloc

Recherche impliquant la personne humaine catégorie 2

- Si vous n'arrivez pas à suivre le rythme de l'application : **Si difficulté : faire des pauses à l'inspiration et l'expiration (très efficace)** et vous allez vous améliorer ensuite (démonstration à faire)
- Il n'y a pas de maximum : vous pouvez le faire plusieurs fois par jours si vous le souhaitez et même avant de dormir
- Voici la démonstration des 2 exercices qui sont très puissants :
 - manœuvre vagale : faire une démonstration : **frein puissant**
 - manœuvre « Neutralité » : faire une démonstration

Recommandations pour les séances d'hypnose : il vous faut

- 1- choisir un endroit calme, en sécurité sans risque d'être dérangé
- 2- prendre des repères visuels et auditif du lieu où vous êtes installé (regarder ce qui vous entoure et le bruit qui y règnent et le type de fauteuil sur lequel vous êtes assis)
- 3 -Prévoir une alarme douce, un minuteur qui clôture la fin de la séance (à régler sur 10 ou 15 mn selon la durée de la séance)
- 4- vous pouvez les écouter en même temps que vous faites les séances de respirations ou à des moments différents.
- 5- l'écoute se fait en position assise et confortable les pieds au sol (pas en position couché car risque d'endormissement)
- 6- L'écoute au lit peut se faire en cas de souhait d'endormissement
- 7- A la fin de chaque séance : Étirez, baillez comme après une nuit de sommeil et retrouvez vos repères
- Félicitez-vous ensuite pour votre travail
- 8- Respecter la durée minimale prévue : au moins une fois par jour pendant au moins 7 jours et le matin du bloc
- 9- Il n'y a pas de durée maximale (vous pouvez les écouter plusieurs fois par jour). Ces bandes sont là pour vous apprendre à vous mettre en état d'auto-hypnose. Nous en sommes tous capables
- Plus vous vous entraînez et plus l'apprentissage de l'autohypnose sera meilleur (comme n'importe quelle activité)

Conclusion :

Le but de ce programme est de vous aider à créer une « Bulle de protection » dans laquelle vous pourrez vous glisser à votre gré selon vos besoins et selon votre niveau d'anxiété.

L'image à garder :

La clé de l'entrée dans la bulle : c'est votre respiration (tant mieux car elle est toujours avec vous)

Le décor de cette bulle : c'est le travail de votre imagination grâce à l'apprentissage de l'auto hypnose.

Tout ceci c'est pour vous donner une autonomie dans la gestion de votre l'anxiété et vous pourrez l'utiliser quand vous en aurez besoin lors d'examens ou comme aujourd'hui en préparation de la chirurgie.

BMJ Open

Benefits of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety in oncologic surgery The COHEC II study trial protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2023-072215.R1
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	25-Sep-2023
Complete List of Authors:	Amraoui, Jibba; Cancer Institute of Montpellier, Department of Anaesthesia; University of Montpellier Bordenave, Lauriane; Gustave Roussy Institute Leclerc, Gilles; Cancer Institute of Montpellier, Department of Anaesthesia; University of Montpellier Salvignol, Geneviève; IUCT Oncopole Jarlier, Marta; Cancer Institute of Montpellier, Biometrics Unit; University of Montpellier Fiess, Catherine; Cancer Institute of Montpellier, Clinical Research and Innovation Department; University of Montpellier Philibert, Laurent; Cancer Institute of Montpellier, Department of Pharmacy; University of Montpellier Fuzier, Régis; IUCT Oncopole Touraine, Céilia; Cancer Institute of Montpellier, Biometrics Unit; University of Montpellier
Primary Subject Heading:	Anaesthesia
Secondary Subject Heading:	Oncology, Anaesthesia
Keywords:	ONCOLOGY, SURGERY, Anaesthesia in oncology < ANAESTHETICS, Randomized Controlled Trial

SCHOLARONE™
Manuscripts

Benefits of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety in oncologic surgery

The COHEC II study trial protocol

Jibba Amraoui¹, Lauriane Bordenave², Gilles Leclerc¹, Geneviève Salvignol³, Marta Jarlier⁴, Catherine Fiess⁵, Laurent Philibert⁶, Régis Fuzier³, Célia Touraine⁴

Key words Oncology, surgery, medical hypnosis, cardiac coherence, anxiety

ARTICLE INFORMATION

Corresponding Author: Jibba Amraoui, Department of Anaesthesia, Cancer Institute of Montpellier, 208 avenue des apothicaires, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 5 (Jibba.Amraoui@icm.unicancer.fr).

Author Affiliations

¹ Department of Anaesthesia, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

² Department of Anaesthesia, Gustave Roussy Cancer Institute, Villejuif, France

³ Department of Anaesthesiology, Institut Claudius Régaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

⁴ Biometrics Unit, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁵ Clinical Research and Innovation Department, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁶ Department of Pharmacy, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

ABSTRACT

Introduction Preoperative anxiety is a common problem that can lead to complications both during anaesthesia and postoperative follow-up, especially in oncology. Studies showed that it can be managed by non-pharmacological approaches, but few of them evaluated psycho-educational programs. The aim of the COHEC II study is to evaluate the efficacy of medical hypnosis associated with cardiac coherence training on preoperative anxiety in oncological surgery.

Methods and analysis COHEC II is an ongoing multicentre randomised clinical trial carried out in three French comprehensive cancer centres. A total of 296 patients undergoing oncological surgery will be recruited over a period of 18 months, and randomly assigned to either the control or the intervention arm. The intervention arm will follow a daily program combining medical hypnosis and cardiac coherence, starting 7 days before surgery. The control arm will receive standard treatment to manage preoperative anxiety. The primary endpoint is the level of anxiety upon arrival in the operating room on the day of surgery, assessed by visual analogue scale. The main secondary endpoints are patient compliance, satisfaction, and quality of recovery.

Ethics and dissemination. The study protocol has been approved by the French ethics committee (Comité de Protection des Personnes EST-II) on November 24, 2021 and will be performed in accordance with good practice guidelines and Helsinki Declaration. Results will be published in peer-reviewed journals and presented in conferences.

Trial registration number NCT05197972

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- This study will be one of the first controlled large-scale multicentre randomised trial assessing the benefits of medical hypnosis combined with cardiac coherence to manage preoperative anxiety, especially in oncology.
- This approach will offer patients free and non-pharmacological techniques they can use independently, throughout the whole care process.
- This study follows a previous encouraging feasibility study and could help design a global map of anxiety in surgical oncology

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- The outcomes of the study could change the daily management of patients in surgical oncology, and provide specific treatments to those who are the most anxious, especially before their intervention
- There could be a selection bias if patients are too anxious (fear of information overload) or too serene (intervention program deemed unnecessary to them), and refuse to participate.

For peer review only

Enseignement Supérieur (ABES) .
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

INTRODUCTION

Preoperative anxiety is a common problem in patient undergoing surgery[1,2]. Its prevalence varies widely across studies and populations, ranging between 40 to 60% among children, and up to 80% among adults. Preoperative anxiety is more prominent in patients with a history of cancer, but also those with preoperative pain, psychiatric disorders, depressive symptoms, education level or women gender[3–6].

Different approaches can help patients to cope with their anxiety. The standard treatment consists of the administration of a short-acting anxiolytic on the morning of the surgery[7–11]. However, their use become more complex with the evolution of clinical practices, including the implementation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program and the development of outpatient surgery[7,8]. In addition, a growing number of studies pointed out their possible side effects[12]. For example, in their publication Maurice-Szamburski *et al.* highlighted that systematic premedication with anxiolytics could be associated with delayed extubation, as well as memory and cognitive disorders in certain patients[12]. New approaches have been developed, including the use of non-pharmacological interventions[3]. Various studies evaluated medical hypnosis (MH) practice in surgical patients and showed that MH has a significant impact in patients' pain, recovery, but also treatment duration and patients' negative affect[13]. In their meta-analysis, Montgomery *et al.* confirm that MH alleviates pain, anxiety, and psychological and physical distress in surgical patients[13]. Music therapy can also decreases anxiety and improve depression scores and patients' satisfaction[14–17]. Techniques using personalized videos or hand-held games seems to reduce preoperative anxiety in children, even if further investigations are needed[18]. Combination of different approaches have also been successfully tested. In their study, Touil *et al.* showed that virtual reality, combining music and MH, could reduce preoperative anxiety in patients undergoing loco-regional anaesthesia[19]. However, we observed that certain patients are no longer receptive to these techniques when they arrived in the operating room, especially those with the highest level of anxiety. In such situation, alternatives are needed. In their publication, Gade *et al.* evaluated the management of preoperative anxiety with cognitive-behavioural therapy, and showed that it significantly reduces patients' anxiety and improved patients' satisfaction[20]. However, it require a long-term supervised practice not compatible with oncological surgery.

In their publication, McEwen *et al.* extensively described the physiopathology of anxiety, which involves complex interactions between various structures of the central nervous system (CNS), including the limbic system, the autonomic nervous system (ANS), and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[21]. The limbic system interacts with the brain stem, the hypothalamus and the prefrontal cortex through various mediators such as steroids, noradrenaline, serotonin, gamma-aminobutyric acid, or cerebral peptides. Under stress conditions, these mediators, mainly controlled by the ANS, modify synapse activity leading to structural and functional modifications of the neural architecture. Other physiological system, such as the metabolic and the immune system are modulated in response to stress conditions[21].

To overcome anxiety, we propose an innovative approach which associates cardiac coherence (CC) and MH to regulate the CNS, and especially the ANS. CC consists of the control of the respiratory frequency, and allows to regulate the ANS. By controlling their inspiratory and expiratory times, patients can reach an optimal balance between their sympathetic and parasympathetic systems in order to achieve a state of well-being and relaxation[22,23]. We will associate CC with MH. MH has multiple effects on the CNS and modifies inter-brain connectivity of several cerebral zones to facilitate the disconnection of the critical consciousness. Patients become less conscious of their environment, and instead focus on their feelings and emotions [24,25]. In addition, MH is also mediated by psychological and cognitive factors. Montgomery *et al.* showed that expectations of positive responses to MH were related to a decrease in postoperative emotional distress in patients undergoing breast surgery[26].

We hypothesise that patients could benefit from a preoperative preparation, the COHEC program that associates MH and CC, implemented several days before the surgery. On the day of the intervention, they could use these techniques to cope with their anxiety. Our recent feasibility study (NCT03981731), including 53 patients, showed encouraging results, with 79.1% (IC95% [64.0% - 90.0%]) of compliance to the program in the per-protocol population and a level of satisfaction above 80% (publication ongoing). We now propose to evaluate the benefit of the COHEC program in a randomised multicentre trial. The primary outcome will be the level of anxiety upon arrival on the day of surgery. The main secondary outcomes will be evolution of anxiety between inclusion and surgery, patient satisfaction, and quality of recovery.

METHODS

Aims, study design and settings

Primary objective

The primary objective of the COHEC II study is to assess the efficacy of a psycho-educational program combining CC and MH, implemented several days before cancer surgery, to manage preoperative anxiety in patients.

Secondary objectives

Secondary objectives include:

- Patients' compliance to the COHEC program;
- Level and causes (anaesthesia, surgery, risk of postponing the surgery due to COVID, fear of the unknown, or oncological disease) of patients' anxiety at the anaesthesia consultation;
- Evolution of patient's anxiety between the anaesthesia consultation and the day of the surgery;
- Level and distribution of anxiety among oncology surgical patients and identification of patients' profile who are the most likely to experience anxiety on the day of the surgery;
- Impact of the COHEC program on patients' anxiolytics consumption before the surgery;
- Benefits of the program on patients' length of stay according to the type and importance of surgery;
- Effect of the COHEC program on hypnotic and opioid doses administered during anaesthetic induction;
- Benefits of the program regarding the occurrence of adverse events (pain, fatigue, agitation, nausea and vomiting);
- Evaluating patients' perioperative experience, recovery and satisfaction;
- Evaluating postoperative chronic pain

Study design and settings

The COHEC II study is a prospective, multicentre, 2-arm randomised trial taking place in three French comprehensive cancer centres: Cancer Institute of Montpellier, Montpellier;

Claudius Régaud Institute, Toulouse, France; Gustave Roussy Institute, Villejuif, France. The study is open for recruitment since April 2022, and expect to be completed within 21 months (18 months for patient recruitment, and 3-months follow-up). This study will include 296 patients undergoing a cancer-related surgery.

Inclusion is done at the anaesthesia consultation at least 7 days before the scheduled surgery. Those who are eligible and agree to participate sign an informed consent form before their enrolment in the trial. They are randomised into either the intervention arm, following the COHEC program, or the control arm, receiving standard care. The COHEC program is initiated at least 7 days before the surgery and performed daily until the day of the surgery (D0). The study flow diagram is presented in Figure 1. Table 1 summarises the schedule of data collection.

Table 1 Data collection schedule

	Anaesthesia consultation	D-15 to D-2	D-1	D0	D1	D2	M1, M2, M3
Participants' baseline characteristics ⁽¹⁾	✓						
CC and MH sessions ⁽²⁾		✓	✓	✓			
ASA score	✓						
Apfel-score ⁽³⁾	✓						
GAD-7	✓						
APAIS	✓						
EVAN-G						✓	
QoR-15					✓		
ISI scale	✓		✓		✓		
VAS for anxiety's causes ⁽⁴⁾	✓						
VAS for anxiety, pain and fatigue	✓			✓ ⁽⁵⁾	✓		✓
VAS for satisfaction					✓		

⁽¹⁾ Including demographic (age, sex), sociologic, and clinical (history of the disease, anxiolytic and depressant treatments) data

⁽²⁾ For the intervention arm only, sessions recorded with the Exolis® e-health application.

⁽³⁾ Identification of high risk patients for postoperative nausea and vomiting

⁽⁴⁾ Each potential cause for anxiety, *i.e.* anaesthesia, surgery, risk of postponing the surgery due to COVID, fear of the unknown, or oncological disease, is assessed with a dedicated VAS.

⁽⁵⁾ assessed 3 times: before entering the operating room, in the PACU, and 3 hours after discharge from the PACU

Abbreviations: D-15 to D-2, from day 15 to day 2 before the surgery; D-1, day before the surgery; D0, day of the surgery; D1, day 1 after surgery; D2, day 2 after surgery; M1, 1 month after surgery; M2, 2 months after surgery;

M3, 3 months after surgery; CC, cardia coherence; MH, medical hypnosis; ASA, American Society of Anesthesiologists; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder – 7 items; APAIS, Amsterdam preoperative anxiety and information scale; EVAN-G, Evaluation du Vécu de l'ANesthésie Générale evaluating perioperative satisfaction regarding anaesthesia; QoR-15, Quality of Recovery-15 questionnaire; ISI, insomnia severity index; VAS, visual analogue scale. PACU, postanesthetic care unit.

Participants

Sample size

We hypothesised that the intervention will have a positive effect on preoperative anxiety compared to standard care, with a decrease in visual analogue scale (VAS) (ranging from 0 to 100, 0= no anxiety). Sample size calculation was based on an expected difference of at least 10 units in the mean VAS value of preoperative anxiety between the two arms, according to the results obtained in HYPNOSEIN study and the results reported by Kain *et al*[27,28]. Assuming a mean value of 40 in the control arm, this would correspond of a diminution of at least 25% in the intervention arm. With a power of 90% ($\beta=0.10$), a two-sided α risk of 0.05 and assuming a standard deviation of 25[29], 133 patients per arm are required to detect such a difference. Considering 10% of patients as non-evaluable, a total sample size of 296 is needed (148 patients per arm). The sample size calculation was based on a comparison of means with a Student's t-test and was performed using the Sample Size Tables for Clinical Studies software[30].

Inclusion criteria

Patient who meet all the following criteria are included:

- Patients aged over 18 years old;
- Patients undergoing a cancer-related surgery (either suspected or declared cancer) whether inpatient or outpatient care;
- Surgery requiring general anaesthesia with or without associated regional anaesthesia;
- Patients having a smartphone, tablet or computer, who are willing to install and use a digital health software;
- Inclusion at least 7 days before surgery;
- Patients who signed the informed consent;
- Patients affiliated to the French Social Security system.

Exclusion criteria

Exclusion criteria are:

- Patients undergoing an emergency, plastic (e.g. lipomodelling) or prophylactic surgery (no cancer either suspected or declared);
- Patients presenting with bradycardia (< 50 beats/minute), treated or not with β -blockers;
- Patients suffering of severe heart failure;
- Patients with chronic uncontrolled pain over three months and treated with morphine derivatives;
- Patients with unstable epilepsy or respiratory pathology with rest dyspnoea;
- Patients who already use relaxation techniques such as yoga, hypnosis, sophrology, meditation, music therapy, virtual reality;
- Patients with medical (neurological, psychiatric, etc.) or psychological conditions that could prevent participation in the protocol;
- Patients who are deaf without hearing aids;
- Patients under legal protection (guardianship, curatorship...)

Randomisation

Patients who met the eligible criteria and sign the consent form are randomly assigned to the intervention (COHEC program) or the control arm (standard care) with a 1:1 ratio. The randomisation procedure uses a block method with random sizes and is stratified by centre (3) and patients' anxiety level at inclusion, assessed by VAS (VAS<40 out of 100, in [40, 60[, or ≥ 60 out of 100). Patients are not blinded to the program.

COHEC Program

The "COHErence Cardiaque" (COHEC) program combines MH and CC approaches in a two-part psycho-educational program. In the first part, patients are asked to follow a daily program combining both techniques at home. Patients training is performed by the investigator at inclusion. A booklet is also provided by the investigator to assist patients in their CC daily practice. This program must be followed at least during seven consecutive days, and up to fifteen days using the Exolis® e-health application (HOPPEN® Society, 35510 Cesson-Sevigné, France). Patients then use MH and CC to cope with their anxiety on the day of the surgery.

MH intervention

Two scripts of standardized MH practice, based on the Ericksonian approach, have been developed by a research team member (JA) who is an anaesthetist expert in MH, and reviewed by an independent panel of experts and a patients' committee. These sessions are recorded with a female voice on an extremely discreet musical background, either piano or flute. One session is based on calm breathing. Patients are encouraged to focus on their breathing during an 8-minute session by visualizing the transport of oxygen bubbles throughout their body. In the second MH session, patients are invited to imagine themselves in a safe place. This session lasts in 15 minutes. Both sessions are available on the application. During the training period, the choice of the hypnotic session is left at the patient's discretion. The calm breathing session is used for 3 minutes during the pre-oxygenation phase, the day of the intervention.

CC intervention

Cardiac coherence sessions are based on a breathing approach, called "365 method"[31–35]. At least, three times a day (in the morning, before eating, and at the end of the day), patients are invited to practice a breathing technique consisting of 6 breaths per minute, during 5 minutes. Each breathing cycle comprises 5 seconds of inhalation and 5 seconds of exhalation. Patients inhale through their nostrils while inflating their abdomen. They breathe out through the mouth while deflating their abdomen. The application provides a support video (a bubble that rises and falls as the breathing cycle progresses) that can be used to perform the CC technique.

Intervention

Anaesthetic consultation

At inclusion, after signature of the consent form, a 30 to 45 minutes individual interviews are conducted for all patients. The investigator details the care process before, during and after surgery, including anaesthetic modalities, and records patient's baseline characteristics. He provides patients with study's information according to their randomised arm, as well as a video regarding the operating room and a link to the healthcare centre's website. In the intervention arm, additional information and training are supplied regarding the COHEC program, as detailed above in the "COHEC program" section.

All patients have to install the application to answer various questionnaires throughout the study. The application is also used to record patients' compliance with the COHEC program, send reminders (SMS) and provide audio and video support for MH and CC sessions in the intervention arm.

A prescription of a short-acting anxiolytic, Oxazepam 10 mg, is delivered to all patients. They can take it on the morning of the surgery, if needed. Alternatively, patients can take their usual medication if similar.

COHEC program

Patients of the intervention arm (COHEC program) have to follow the COHEC program via the application during at least 7 days, and up to 15 days before surgery as detailed in the "COHEC program" section. Patients should practice at least three CC sessions and one MH session daily. No intervention are performed on the control arm.

Day of surgery

All patients receive standard care on the morning of the surgery, as per healthcare centre practices. Patients from the intervention arm carry out the COHEC program prior to their arrival in the operating room, as they usually do at home.

In the operating room, the anaesthetist performed a 3-minute pre-oxygenation session, where patients from the intervention arm are invited to use the CC breathing technic while listening the calm breathing MH session. The control arm receive a standard pre-oxygenation procedure. Anaesthesia induction is then performed with respect of healthcare centre practices and good practices guidelines. The anaesthesia protocol is left at the anaesthetist's discretion, according to the type of surgery and its complexity, but usually includes hypnotics (Propofol®), opioids (sufentanyl), and muscle relaxants (cisatracurium, rocuronium). Other molecules may be associated depending on the surgery (*e.g.* Lidocaine, ketamine, clonidine, magnesium ...). Patients are assessed upon arrival at operating room reception area, in the PACU, and 3 hours after discharge from the PACU (H+3). Monitoring protocol is also left at medical staff discretion.

Outcome measures

Primary outcome measures

The primary endpoint is the level of anxiety at D0 when arriving in the operating room, using a VAS ranging from 0 to 100.

Secondary outcomes measures

Compliance with the COHEC program is defined as the completion of at least 2/3 of the proposed MH and CC sessions per day for at least 5 days. A VAS score (scale from 0 to 100, 0 = no anxiety) will be used to evaluate outcomes regarding patients' anxiety, fatigue, satisfaction, pain and chronic pain[36]. A dedicated VAS (scale from 0 to 100, 0 = no anxiety) will be used to evaluate each potential cause of anxiety, *i.e.* anaesthesia, surgery, risk of postponing the surgery due to COVID, fear of the unknown, or cancer itself. Level of anxiety and patient's anxiety profile will also be assessed using the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) and the Generalized Anxiety Disorder – 7 items (GAD-7) scale [37,38]. The Insomnia Severity Index (ISI) – 7 items scale, (ranging from 0 to 28, 0= no sleep problem) will also be used to evaluate sleep quality [39]. Quality of recovery after anaesthesia and surgery will be assessed using the Quality of Recovery-15 (QoR-15) questionnaire [40]. Anaesthesia's experience will be evaluated with the "Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Générale" (EVAN-G) questionnaire[41]. The schedule of each survey is summarized in Table 1.

To assessed patients' anxiolytics consumption before the surgery, the name and doses of drugs will be recorded in both arms. The use of Propofol® and morphine derivatives at anaesthetic induction, the name and doses of the drugs will be reported by the medical staff for all patients. The occurrence and treatment of adverse events (pain, nausea, vomiting...) will be also reported by medical staff, together with patients' length of stay.

Data collected

Patients baseline characteristics include: demographic (age, sex), sociologic, and clinical (medical history including prior surgery, history of the disease, anxiolytic and depressant treatments) data, but also the use of relaxation techniques, consumption of tobacco/alcohol/drugs, presence of anxiety-depressive disorder, American Society of Anaesthesiologists (ASA) and APFEL scores[42].

Other collected data includes: use of anxiolytics before surgery (anxiolytics, antidepressants and opioids), doses of hypnotics and opioids used for anaesthesia induction, importance of the surgical procedure (minor/intermediate/major), type of surgery, other information in relation to the anaesthesia and surgery, adverse events (e.g. pain at the surgical site, nausea, vomiting), post-operative mobilization and feeding.

Data collection and management

Compliance of CC and MH sessions along with their duration are automatically collected via the application. Participants use application to complete VASs, questionnaires and answer questions throughout the study. Assessment of anxiety before randomisation is performed by investigator. At D0, before the surgery and in PACU, a blinded medical staff not involved in the study will assess patients' anxiety using VAS. At H+3, patients perform VAS questionnaire on their own, with the help of a blinded nurse if they are unable to do it alone. In this situation and in case of application failure, paper forms are used, before recording it on the Exolis® digital platform.

Data not collected via the application are recorded using an electronic case report form (eCRF) of the Ennov Clinical® software. Data from the eCRF and the application will be merged at the end of the study and exported to a database for further analysis. The Biometrics Unit of Montpellier Cancer Institute is in charge of data management and analysis. Data and consent are anonymous and kept for a minimum of 15 years.

Statistical analysis

Before the database is locked for final analysis, a detailed statistical analysis plan will be created. The analyses will be performed according to the intent-to-treat principle. In case of an important deviation between the intent-to-treat and per-protocol populations, a per-protocol analysis will be also performed. All tests will be two-sided and a p-value<0.05 will be considered for statistical significance.

All VAS measures, including the primary endpoint, will be treated as continuous variables. A Student's t-test will compare the mean VAS value of preoperative anxiety (primary endpoint) between the two arms. The effect size will be calculated in order to characterize the magnitude of the difference. A complementary analysis adjusting for potentially confounding factors, such as premedication, will also be done.

In descriptive analyses, the categorical variables will be summarized as the number of observations and their percentages and the continuous variables as medians and range. The between-arms comparisons will be performed using a Chi-square or a Fisher's exact test (when expected frequencies < 5) for categorical variables and a Student's t-test or a Mann-Whitney-Wilcoxon test for continuous variables. Compliance with the COHEC program (intervention arm) will be presented with its 95% confidence interval (CI). The mean VAS values of anxiety and those for anxiety's causes at the anaesthesia consultation will be presented with their 95% CI (CI for means); anxiety at the anaesthesia consultation will be compared between arms using the test for continuous variables mentioned above. The evolution of anxiety between anaesthesia consultation and surgery will be evaluated for the whole population but also within each study's arm using a Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. The proportion of patients, in the whole population and for each arm, with a monitoring or blunting profile will be presented. In order to identify the patient profiles associated with a high level of preoperative anxiety, a logistic regression adjusted for arm and baseline variables will be used.

Patient and public involvement

The patient committee for clinical research in oncology of "La Ligue contre le Cancer" has been consulted regarding the study synopsis, and the consent and information forms. Participants will have access to the results of the study upon request. Participants from the control arm, will have access to the COHEC program at the end of the study.

Ethics and Dissemination

This research will be carried out in compliance with the Public Health Code, as well as Good Clinical Practices and the Declaration of Helsinki. This study has been registered on clinicaltrials.gov (NCT05197972). It has been approved by local ethics committee (Comité de Protection des Personnes EST-II, accepted on 24/11/2021) and the French National Drug Agency Authority (ANSM) was informed (06/01/2022). The patient committee for clinical research in oncology of "La Ligue contre le Cancer" has been consulted regarding the study synopsis, but also the consent and information forms.

The investigator will inform all patients of study objectives and procedures before enrolment. A consent form will be signed by all patients before the beginning of the study. All patients

can withdraw their participation from the study at any time, for any reason, without any consequences or prejudice on their treatment.

In case of a substantial modification to the protocol, a request will be sent to the ethic committee for agreement. Once approved, the amended version will be send to all investigators.

When the study is completed, participants will have access to the results upon request. The results of COHEC II will be published in peer-reviewed journal and communicated at national and international conferences. Participants from the control arm, will have access to the COHEC program at the end of the study.

DISCUSSION

In this study, we propose to evaluate a two-part psycho-educational program, combining MH and CC, to help patients undergoing oncology surgery to cope with their anxiety. MH was proven to be a successful technique to manage patients' anxiety[3]. However, to our knowledge the association of MH with a breathing technique, such as CC, has never been evaluated. We hypothesise that by combining MH and CC, we will potentiate their effects on CNS and ANS and improved anxiety management[24,25]. This approach, based on the regulation of the physiopathological mechanisms responsible for anxiety, is innovative. Indeed, it associates MH and CC for the first time, it is implemented before the surgery and used independently by the patient the day of the surgery. In addition, unlike standard treatments, MH and CC are free, readily available and non-pharmacological techniques. The first part of the program is based on home practice with the help of an e-health application. This will allow patients to use them independently on the day of the surgery. The COHEC program could also help oncology patients to cope their anxiety not only during the intervention but also throughout the whole care process (biopsies, CT and MRI scans, complex dressings, etc.). Moreover, the duration of our home-training program make it accessible to patients undergoing short-term surgery, which is often the case in oncology. This approach could also decrease the use of pharmaceutical molecules, including anxiolytics before the surgery, and anaesthetics during the intervention. This could lead to a reduction of the side effects that are commonly observed when using pharmaceutical approaches. The main limitation of the study rely on patient's participation according to their anxiety's profile. Indeed, the results could be biased if the most anxious and serene patients refuse to participate

in the study. To limit this bias, patients will be randomized at inclusion, according to their level of anxiety assessed with VAS.

CONCLUSION

Preoperative anxiety is a common unpleasant experience that severely impacts surgical oncology patients. The results of this study will provide information regarding the efficacy of the COHEC program to manage anxiety, its benefits regarding anxiolytic and anaesthetics consumption, and patients' well-being (adverse events link to anxiety's treatment). Overall, this study will provide an extended view about the levels and distribution of anxiety among cancer patients undergoing surgery and identify those most likely to be anxious on the day of surgery to adapt their treatment. We hope that this program will provide a new tool for patients to alleviate their anxiety and maintain control over their feelings and emotions.

Author contributions

JA, LB, GL, GS, MJ, CF, LB, RF, and CT design the study and/or recruited patients. CT and MJ are responsible of the methodological and statistical design of the study. JA and CT drafted the manuscript. CF is the project manager in charge of the study. All the authors have read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (grant PHRCI-20-021).

Competing interests

None declared.

Patient consent for publication

Not required

Data-sharing plan statement

All data will be available after publication of the results in peer-reviewed revues, and in national and international meetings. It includes all de-identified participants' data, the study

protocol, the statistical analysis plan, the clinical study report, and the analytical code. The corresponding author will provide data and datasets generated and/or analysed during the study upon reasonable request.

Acknowledgement

We thank the patient committee for clinical research in oncology of “La Ligue contre le Cancer” for their feedback, comments and suggestions regarding the study synopsis, and the consent and information forms.

REFERENCES

1 Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, *et al.* Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;**45**:298–307. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003298.x

2 Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Annequin D. L’anxiété préopératoire : manifestations cliniques, évaluation et prévention. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2010;**168**:588–92. doi:10.1016/j.amp.2009.10.017

3 Wang R, Huang X, Wang Y, *et al.* Non-pharmacologic Approaches in Preoperative Anxiety, a Comprehensive Review. *Front Public Health* 2022;**10**:854673. doi:10.3389/fpubh.2022.854673

4 Khalili N, Karvandian K, Ardebili HE, *et al.* Predictive Factors of Preoperative Anxiety in the Anesthesia Clinic: A Survey of 231 Surgical Candidates. *Archives of Anesthesiology and Critical Care* 2019;**5**:122–7. doi:10.18502/aacc.v5i4.1452

5 Corman HH, Hornick EJ, Kritchman M, *et al.* Emotional reactions of surgical patients to hospitalization, anesthesia and surgery. *The American Journal of Surgery* 1958;**96**:646–53. doi:10.1016/0002-9610(58)90466-5

6 Vernon DT, Foley JM, Sipowicz RR, *et al.* [The psychological responses of children to hospitalization and illness]. *Kango Kenkyu* 1971;**4**:45–54.

7 Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;**43**:659–95. doi:10.1007/s00268-018-4844-y

8 Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;**60**:289–334. doi:10.1111/aas.12651

9 Beydon L, Emmanuel Dima C. Anxiété périopératoire : évaluation et prévention. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2007;**11**:161–70. doi:10.1016/S1279-7960(07)78600-X

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

- 10 Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, *et al.* Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth* 1998;**80**:733–6. doi:10.1093/bja/80.6.733
- 11 M. Boussofara MR-A. Place de la prémédication en anesthésie. *Anesthésie-Réanimation* Published Online First: 2018. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289(18)91122-9
- 12 Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, *et al.* Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;**313**:916–25. doi:10.1001/jama.2015.1108
- 13 Montgomery GH, David D, Winkel G, *et al.* The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2002;**94**:1639–45, table of contents. doi:10.1097/00000539-200206000-00052
- 14 Kavak Akelma F, Altinsoy S, Arslan MT, *et al.* Effect of favorite music on postoperative anxiety and pain. *Anaesthesist* 2020;**69**:198–204. doi:10.1007/s00101-020-00731-8
- 15 Tan DJA, Polascik BA, Kee HM, *et al.* The Effect of Perioperative Music Listening on Patient Satisfaction, Anxiety, and Depression: A Quasiexperimental Study. *Anesthesiol Res Pract* 2020;**2020**:3761398. doi:10.1155/2020/3761398
- 16 Hole J, Hirsch M, Ball E, *et al.* Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;**386**:1659–71. doi:10.1016/S0140-6736(15)60169-6
- 17 Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**2013**:CD006908. doi:10.1002/14651858.CD006908.pub2
- 18 Manyande A, Cyna AM, Yip P, *et al.* Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**2015**:CD006447. doi:10.1002/14651858.CD006447.pub3
- 19 Touil N, Pavlopoulou A, Momeni M, *et al.* Evaluation of virtual reality combining music and a hypnosis session to reduce anxiety before hand surgery under axillary plexus block: A prospective study. *Int J Clin Pract* 2021;**75**:e15008. doi:10.1111/ijcp.15008
- 20 Gade H, Friberg O, Rosenvinge JH, *et al.* The Impact of a Preoperative Cognitive Behavioural Therapy (CBT) on Dysfunctional Eating Behaviours, Affective Symptoms and Body Weight 1 Year after Bariatric Surgery: A Randomised Controlled Trial. *Obes Surg* 2015;**25**:2112–9. doi:10.1007/s11695-015-1673-z
- 21 McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, *et al.* Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 2015;**18**:1353–63. doi:10.1038/nn.4086
- 22 McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, *et al.* The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995;**76**:1089–93. doi:10.1016/s0002-9149(99)80309-9
- 23 Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med* 1996;**2**:52–65.

- 24 Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: A systematic review and meta-analytic exploration. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;**81**:75–98. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.020
- 25 Jiang H, White MP, Greicius MD, *et al.* Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis. *Cereb Cortex* 2017;**27**:4083–93. doi:10.1093/cercor/bhw220
- 26 Montgomery GH, Hallquist MN, Schnur JB, *et al.* Mediators of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients: response expectancies and emotional distress. *J Consult Clin Psychol* 2010;**78**:80–8. doi:10.1037/a0017392
- 27 Amraoui J, Pouliquen C, Fraisse J, *et al.* Effects of a Hypnosis Session Before General Anesthesia on Postoperative Outcomes in Patients Who Underwent Minor Breast Cancer Surgery: The HYPNOSEIN Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2018;**1**:e181164. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1164
- 28 Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004;**99**:1648–54. doi:10.1213/01.ANE.0000136471.36680.97
- 29 Robert B. Mesure de l'anxiété préopératoire par l'échelle visuelle analogique. CHU Poitiers 2017.
- 30 Machin D, Campbell MJ, Tan SB, *et al.* *Sample Size Tables for Clinical Studies*. Wiley 2009. <https://books.google.fr/books?id=YBtMEF5miaIC>
- 31 Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, *et al.* Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1462–9. doi:10.1016/s0735-1097(00)00595-7
- 32 McCraty R, Zayas MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front Psychol* 2014;**5**:1090. doi:10.3389/fpsyg.2014.01090
- 33 Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 2014;**5**:756. doi:10.3389/fpsyg.2014.00756
- 34 Yackle K, Schwarz LA, Kam K, *et al.* Breathing Control Center Neurons that Promote Arousal in Mice. *Science* 2017;**355**:1411–5. doi:10.1126/science.aai7984
- 35 Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;**10**:88–101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x
- 36 Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997;**72**:95–7. doi:10.1016/s0304-3959(97)00005-5
- 37 Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, *et al.* The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth Analg* 1996;**82**:445–51. doi:10.1097/00000539-199603000-00002
- 38 Löwe B, Decker O, Müller S, *et al.* Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;**46**:266–74. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093

- 39 Morin CM, Belleville G, Bélanger L, *et al.* The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011;**34**:601–8. doi:10.1093/sleep/34.5.601
- 40 Herrera FJ, Wong J, Chung F. A systematic review of postoperative recovery outcomes measurements after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2007;**105**:63–9. doi:10.1213/01.ane.0000265534.73169.95
- 41 Auquier P, Pernoud N, Bruder N, *et al.* Development and validation of a perioperative satisfaction questionnaire. *Anesthesiology* 2005;**102**:1116–23. doi:10.1097/00000542-200506000-00010
- 42 Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, *et al.* A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;**91**:693–700. doi:10.1097/00000542-199909000-00022

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

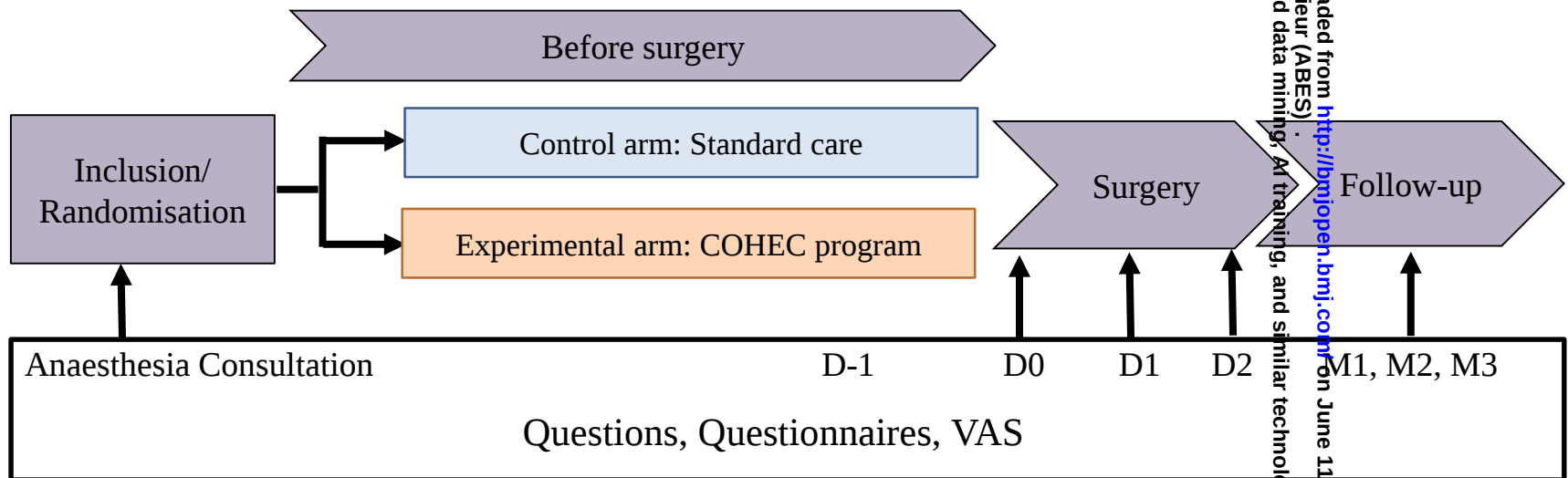
Legends

Figure 1 Schedule of planned investigation

Abbreviations: VAS, visual analogue scale; D0, day of the surgery; D-1, day before the surgery; D1, 1 day after surgery; D2, 2 days after surgery; M1, 1 month after surgery; M2, 2 months after surgery; M3, 3 months after surgery.

For peer review only

Enseignement Supérieur (ABES) .
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.



BMJ Open

Benefits of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety before cancer surgery. The COHEC II study trial protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2023-072215.R2
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	28-Nov-2023
Complete List of Authors:	Amraoui, Jibba; Cancer Institute of Montpellier, Department of Anaesthesia; University of Montpellier Bordenave, Lauriane; Gustave Roussy Institute Leclerc, Gilles; Cancer Institute of Montpellier, Department of Anaesthesia; University of Montpellier Salvignol, Geneviève; IUCT Oncopole Jarlier, Marta; Cancer Institute of Montpellier, Biometrics Unit; University of Montpellier Fiess, Catherine; Cancer Institute of Montpellier, Clinical Research and Innovation Department; University of Montpellier Philibert, Laurent; Cancer Institute of Montpellier, Department of Pharmacy; University of Montpellier Fuzier, Régis; IUCT Oncopole Touraine, Céilia; Cancer Institute of Montpellier, Biometrics Unit; University of Montpellier
Primary Subject Heading:	Anaesthesia
Secondary Subject Heading:	Oncology, Anaesthesia
Keywords:	ONCOLOGY, SURGERY, Anaesthesia in oncology < ANAESTHETICS, Randomized Controlled Trial

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Benefits of cardiac coherence combined with medical hypnosis on preoperative anxiety before cancer surgery

The COHEC II study trial protocol

Jibba Amraoui¹, Lauriane Bordenave², Gilles Leclerc¹, Geneviève Salvignol³, Marta Jarlier⁴, Catherine Fiess⁵, Laurent Philibert⁶, Régis Fuzier³, Célia Touraine⁴

Key words Oncology, surgery, medical hypnosis, cardiac coherence, anxiety

ARTICLE INFORMATION

Corresponding Author: Jibba Amraoui, Department of Anaesthesia, Cancer Institute of Montpellier, 208 avenue des apothicaires, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 5 (Jibba.Amraoui@icm.unicancer.fr).

Authors' affiliations

¹ Department of Anaesthesia, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

² Department of Anaesthesia, Gustave Roussy Cancer Institute, Villejuif, France

³ Department of Anaesthesiology, Institut Claudius Régaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

⁴ Biometrics Unit, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁵ Clinical Research and Innovation Department, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

⁶ Department of Pharmacy, Cancer Institute of Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France

ABSTRACT

Introduction Preoperative anxiety is a frequent problem that can lead to complications both during anaesthesia and in the post-operative period, especially in oncology. Studies have shown that it can be managed using non-pharmacological approaches, but few works have evaluated psychoeducational programmes. The aim of the COHEC II study is to evaluate the combination of medical hypnosis and cardiac coherence training to manage preoperative anxiety in patients with cancer.

Methods and analysis COHEC II is an ongoing multicentre randomised clinical trial carried out in three French comprehensive cancer centres. In total, 296 patients who will undergo surgery for cancer will be recruited during 18 months, and will be randomised in the control arm or the intervention arm. Patients in the intervention arm will follow a daily programme that combines medical hypnosis and cardiac coherence, starting 7 days before surgery. The control arm will receive the standard treatment to manage preoperative anxiety. The primary endpoint is the anxiety level on surgery day, measured using a visual analogue scale. Secondary endpoints are patient adherence to the programme, satisfaction, and post-surgery recovery quality.

Ethics and dissemination. The study protocol was approved by the French Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes EST-II) on 24 November, 2021 and will be carried out following the good practice guidelines and the Declaration of Helsinki. Results will be published in peer-reviewed journals and presented at conferences.

Trial registration number NCT05197972

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- This study is one of the first controlled, large-scale, multicentre, randomised trials to assess medical hypnosis combined with cardiac coherence to manage preoperative anxiety, especially in patients with cancer.
- This approach will offer to patients undergoing surgery free and non-pharmacological techniques that they can use independently throughout the entire care process.
- A previous study showed the feasibility of this approach and the present study may also provide updated information on the incidence of anxiety in surgical oncology.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- The results of the study could change the day-to-day management of patients in surgical oncology by offering specific treatments to patients with high anxiety levels, especially before undergoing surgery.
- A selection bias may occur if many patients with very high (fear of information overload) or very low anxiety level (intervention programme deemed unnecessary by them) refuse to participate.

For peer review only

INTRODUCTION

Preoperative anxiety is a common problem in patients undergoing surgery[1,2]. Its prevalence varies widely among studies and populations, ranging from 40-60% in children and up to 80% in adults. Preoperative anxiety is more frequent in patients with cancer, and in patients with preoperative pain, psychiatric disorders, depressive symptoms, or in women [3–6].

Different approaches can be proposed to patients to manage anxiety. The standard treatment is the administration of a short-acting anxiolytic in the morning of surgery[7–11]. However, its use has become more complex due to changes in clinical practice, including the implementation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programme and the development of outpatient surgery[7,8]. In addition, a growing number of studies have highlighted potential side effects[12]. For example, Maurice-Szamburski *et al.* showed that systematic premedication with anxiolytics may be associated with delayed extubation and memory and cognitive impairment in some patients[12]. Therefore, new approaches have been developed, including non-pharmacological interventions[3]. Several studies on medical hypnosis (MH) before surgery found that MH significantly reduces pain, improves recovery, and decreases treatment duration and negative affects [13]. In their meta-analysis, Montgomery *et al.* confirmed that MH reduces pain, anxiety, and psychological and physical distress in patients undergoing surgery [13]. Music therapy also can reduce anxiety and improve depression scores and patient satisfaction [14–17]. Similarly, techniques based on personalised videos or handheld games seem to reduce preoperative anxiety in children, although more investigations are needed[18]. Combinations of different approaches also have been successfully tested. Touil *et al.* showed that virtual reality, combining music and MH, can reduce preoperative anxiety in patients undergoing loco-regional anaesthesia [19]. However, we observed that some patients are no longer receptive to these techniques when they arrive in the operating theatre, especially those with the highest anxiety levels. Alternatives are needed for such patients. Gade *et al.* evaluated cognitive behavioural therapy for the management of preoperative anxiety and showed that it significantly reduces patient anxiety and improves patient satisfaction [20]. However, it requires long-term supervised practice, which is not compatible with surgical oncology.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

McEwen *et al.* thoroughly described the physiopathology of anxiety that involves complex interactions between different structures of the central nervous system (CNS), including the limbic system, the autonomic nervous system (ANS), and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[21]. The limbic system interacts with the brainstem, the hypothalamus and the prefrontal cortex through various mediators, such as steroids, noradrenaline, serotonin, gamma-aminobutyric acid and brain peptides. In stress conditions, these mediators, which are mainly controlled by the ANS, modify the synaptic activity, resulting in structural and functional changes in the neural architecture. Other physiological systems, such as the metabolic and the immune systems, also are modulated in response to stress conditions [21].

To overcome anxiety, we propose an innovative approach that associates cardiac coherence (CC) and MH to regulate the CNS, particularly the ANS. CC is a breathing technique in which the respiratory frequency is controlled to regulate the ANS. By controlling their inspiratory and expiratory times, patients can achieve an optimal balance between the sympathetic and parasympathetic systems to reach a state of well-being and relaxation [22,23]. MH has multiple effects on the CNS and modifies the inter-brain connectivity of several cerebral regions to facilitate the disconnection of critical consciousness. Consequently, patients become less aware of their environment, and focus on their feelings and emotions [24,25]. MH effects are also mediated by psychological and cognitive factors. Montgomery *et al.* showed that expectations of positive responses to MH were associated with a reduction in postoperative emotional distress in patients undergoing breast surgery[26].

We hypothesised that patients will benefit from a preoperative programme (called “COHErence Cardiaque”, COHEC) that combines CC and MH and that is started several days before surgery. On surgery day, patients can use these techniques to manage anxiety. Our recent feasibility study (NCT03981731) in 53 patients gave encouraging results on the COHEC programme: 79.1% (95% CI [64.0% - 90.0%]) of adherence in the per-protocol population and >80% of satisfaction (unpublished manuscript). We now propose to evaluate the COHEC programme in a randomised multicentre trial. The primary outcome will be the anxiety level on surgery day. The main secondary outcomes will be the anxiety level changes between inclusion and surgery, patient satisfaction, and post-surgery recovery quality.

METHODS

Aims, study design and settings

Primary objective

The primary objective of the COHEC II study is to evaluate the efficacy of a psychoeducational programme that combines CC and MH, implemented several days before cancer surgery, for managing preoperative anxiety in patients with cancer.

Secondary objectives

Secondary objectives include:

- Patient adherence to the COHEC programme schedule;
- Anxiety level and causes (anaesthesia, surgery, risk of surgery delay due to COVID-19, fear of the unknown or of the cancer) at the pre-anaesthesia consultation;
- Change in anxiety level between the pre-anaesthesia consultation and the day of surgery;
- Anxiety frequency and level in patients undergoing surgery for cancer and identification of the profile of patients who are the most likely to experience anxiety on surgery day;
- Effects of the COHEC programme on the patients' use of anxiolytics before surgery;
- Benefits of the COHEC programme on the hospital stay length according to the surgical type and magnitude;
- Effect of the COHEC programme on the amounts of hypnotic and opioid administered during anaesthesia induction;
- Effect of the COHEC programme on adverse events (pain, fatigue, agitation, nausea and vomiting);
- Assessment of the patients' perioperative experience, recovery and satisfaction;
- Assessment of chronic postoperative pain.

Study design and settings

The COHEC II study is a prospective, multicentre, randomised trial carried out in three French comprehensive cancer centres: Montpellier Cancer Institute, Montpellier; Claudius Régaud Institute, Toulouse, France; and Gustave Roussy Institute, Villejuif, France. The study is open for recruitment since April 2022, and should be completed in 21 months (18 months for patient recruitment, and 3 months for the follow-up). The study will include 296 patients undergoing surgery for cancer.

1
2
3 Patients will be included during the pre-anaesthesia consultation at least 7 days before the
4 planned surgery. Eligible patients who agree to participate will sign an informed consent form
5 before enrolment. They will be randomised in the intervention arm (COHEC programme), or
6 the control arm (standard care). The COHEC programme is initiated at least 7 days before
7 surgery and continues daily until surgery day (D0) (see Figure 1 for the study timeline). Table
8
9
10
11
12 1 summarises the data collection schedule.

13
14
15 **Table 1** Data collection schedule

	Pre- Anaesthesia consultation	D-15 to D-2	D-1	D0	D1	D2	M1, M2, M3
Baseline participants' characteristics ⁽¹⁾	✓						
CC and MH sessions ⁽²⁾		✓	✓	✓			
ASA score	✓						
Apfel score ⁽³⁾	✓						
GAD-7	✓						
APAIS	✓						
EVAN-G						✓	
QoR-15					✓		
ISI scale	✓		✓		✓		
VAS for anxiety causes ⁽⁴⁾	✓						
VAS for anxiety, pain and fatigue	✓			✓ ⁽⁵⁾	✓		✓
VAS for satisfaction					✓		

41
42 ⁽¹⁾ Includes demographic (age, sex), socioeconomic, and clinical data (medical history, anxiolytic and depressant intake).
43 ⁽²⁾ For the intervention arm only, sessions recorded with the Exolis® e-health application.
44 ⁽³⁾ Identification of patients at high risk of postoperative nausea and vomiting.
45 ⁽⁴⁾ Each potential cause of anxiety (*i.e.* anaesthesia, surgery, risk of surgery delay due to COVID-19, fear of the unknown or of the
46 cancer disease) is assessed with a dedicated VAS.
47 ⁽⁵⁾ Assessed three times: just before surgery, in the PACU, and 3 hours after discharge from the PACU.

48
49
50 Abbreviations: D-15 to D-1, from day 15 to day 1 before surgery; D0, surgery day; D1 and D2, day 1 and 2 after
51 surgery; M1-3, month 1 to 3 after surgery; CC, cardiac coherence; MH, medical hypnosis; ASA, American
52 Society of Anesthesiologists; GAD-7, Generalised Anxiety Disorder - 7 items; APAIS, Amsterdam Preoperative
53 Anxiety and Information Scale; EVAN-G, Evaluation du Vécu de l'ANesthésie Générale (French questionnaire
54 to assess perioperative satisfaction concerning anaesthesia); QoR-15, Quality of Recovery-15 items; ISI,
55 Insomnia Severity Index; VAS, Visual Analogue Scale. PACU, Post-Anaesthetic Care Unit.

Participants

Sample size

We hypothesised that the intervention would have a positive effect on preoperative anxiety compared to standard care, with a reduction of the visual analogue scale (VAS) scores for anxiety (score ranging from 0 to 100, 0= no anxiety). Sample size was calculated based on an expected difference of at least 10 points in the mean VAS score of preoperative anxiety between arms, according to the results of the HYPNOSEIN study and the study by Kain *et al* [27,28]. Assuming a mean VAS-anxiety score of 40 in the control arm, this would correspond to a reduction of at least 25% in the intervention arm. With 90% power ($\beta=0.10$), a two-sided α risk of 0.05 and assuming a standard deviation of 25, 133 patients per arm are required to detect such a difference [29]. Considering 10% of patients as non-evaluable, a total sample size of 296 is required (148 patients per arm). Sample size was calculated based on a comparison of mean values using the Student's *t*-test and the Sample Size Tables for Clinical Studies software [30].

Inclusion criteria

Patient who meet all the following criteria are included:

- Patients older than 18 years of age;
- Patients undergoing surgery for suspected or declared cancer, as inpatients or outpatients;
- Patients undergoing surgery that requires general anaesthesia, with or without associated loco-regional anaesthesia;
- Patients with a smartphone, tablet or computer and who are willing to install and use a digital health software application;
- Patients enrolled at least 7 days before surgery;
- Patients who signed the informed consent form;
- Patients covered by the French social security system.

Exclusion criteria

Exclusion criteria are:

- Patients undergoing emergency, plastic (*e.g.* lipomodelling) or prophylactic surgery (no suspected or confirmed cancer);
- Patients with bradycardia (< 50 beats/minute), whether treated or not with β -blockers;

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- Patients with severe heart failure;
 - Patients with uncontrolled chronic pain for more than 3 months and treated with morphine derivatives;
 - Patients with unstable epilepsy or respiratory pathology with resting dyspnoea;
 - Patients already using relaxation techniques such as yoga, hypnosis, sophrology, meditation, music therapy, virtual reality;
 - Patients with medical (*e.g.* neurological, psychiatric) or psychological conditions that could prevent participation in the study;
 - Patients who are deaf without hearing aids;
 - Patients under legal protection (*e.g.* guardianship, curatorship).

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Randomisation

Patients who meet the eligibility criteria and sign the informed consent form will be randomly assigned to the intervention (COHEC programme) or the control arm (standard care) in a 1:1 ratio. The randomisation procedure uses a randomised design and is stratified by centre (3) and patient anxiety level at inclusion, assessed with the VAS-anxiety (VAS<40, between 40 and 60, or ≥60 out of 100). Patients are not blinded to the randomisation.

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

COHEC programme

The COHEC psychoeducational programme combines MH and CC approaches. First, patients are asked to follow a daily programme with both techniques at home. Patients are trained by the investigator at inclusion. A booklet is also provided by the investigator to help patients in their daily CC practice. This programme must be followed for at least seven consecutive days and up to fifteen days using the Exolis® e-health application (HOPPEN® Society, 35510 Cesson-Sevigné, France). Then, patients can use MH and CC to manage anxiety on surgery.

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

MH intervention

Two scripts of standardised MH practice, based on the Ericksonian approach, were developed by a research team member (JA; an anaesthesiologist with expertise in MH), and reviewed by an independent panel of experts and a patient committee. The two scripts (sessions) were recorded with a female voice over a very discreet musical background (piano or flute). The first session is based on calm breathing. Patients are encouraged to focus on their breathing for 8 minutes by visualising the transport of oxygen bubbles throughout the body. In the second

session, patients are invited to imagine themselves in a safe place. This session lasts 15 minutes. Both sessions are available on the application. During the training period, each patient can choose between these MH sessions. The calm breathing session is used for 3 minutes during the preoxygenation phase before anaesthesia on surgery day.

CC intervention

CC sessions are based on a breathing approach, called the “365 method” [31–35]. At least three times per day (in the morning, before meals, and at the day end), patients are invited to practise a breathing technique consisting of 6 breaths per minute for 5 minutes. Each breathing cycle consists of 5 seconds of inhalation and 5 seconds of exhalation. Patients inhale through the nostrils while the abdomen expands. They exhale through the mouth while the abdomen flattens. The application provides a support video (a bubble that rises and falls as the breathing cycle progresses) that can be used to perform the breathing technique.

Procedure

Pre-anaesthesia consultation

At inclusion, after signing the informed consent form, all patients will undergo a 30-45 minute individual interview. The investigator will explain the care process before, during and after surgery, including the anaesthesia modalities, and will record the baseline patient characteristics. The investigator will give information on the study in function of arm in which the patient is randomised, and also a video of the operating theatre and the link to the cancer centre website. Additional information on the COHEC programme and a training are provided to patients in the intervention arm.

All patients must install an application to fill in the study questionnaires. This application will also be used to record the patients' adherence to the COHEC programme, to send reminders (SMS), and to provide audio and video support for the MH and CC sessions to the patients in the intervention arm.

All patients will receive a prescription for a short-acting anxiolytic (oxazepam 10 mg) that they can take on the morning of surgery, if necessary. Alternatively, patients can take their usual medication, if similar.

COHEC programme

Patients in the intervention arm must follow the COHEC programme via the application for at least 7 days, and up to 15 days before surgery, as detailed in the “COHEC programme” section. Patients should do at least three CC sessions and one MH session per day. The control arm will not receive any treatment.

Surgery day

All patients will receive the standard care on the morning of surgery, according to each cancer centre practice. Patients in the intervention arm will perform the COHEC programme before arriving in the operating theatre, as they would normally do at home. In the operating room, the anaesthesiologist will perform a 3-minute preoxygenation session, during which patients in the intervention arm will be invited to use the CC breathing technique while listening to the calm breathing MH session. The control arm receives only standard preoxygenation. Then, anaesthesia induction is performed according to each cancer centre practice and good practice guidelines. The anaesthetic protocol will be chosen by the anaesthesiologist in function of the type of surgery and complexity. Usually, it includes hypnotics (Propofol®), opioids (sufentanil), and muscle relaxants (cisatracurium besilate, rocuronium bromide). Other molecules may be used depending on the surgery (e.g. lidocaine, ketamine, clonidine, magnesium). Patients’ anxiety is assessed on arrival in the surgery theatre reception area, in the post-anaesthesia care unit (PACU), and 3 hours after discharge from the PACU (+3h). The monitoring protocol is left at to medical staff’s discretion.

Outcome measures

Primary outcome measures

The primary endpoint is the anxiety level at D0 on arrival in the operating theatre, using a VAS-anxiety (score ranging from 0 to 100).

Secondary outcome measures

Adherence to the COHEC programme is defined as the completion of at least 2/3 of the proposed MH and CC sessions per day for at least 5 days. VAS (score from 0 to 100, 0 = no problem) will be used to evaluate outcomes related to patient anxiety, fatigue, satisfaction, pain and chronic pain [36]. A specific VAS (score from 0 to 100, 0 = not present) will be used to assess each potential cause of anxiety: anaesthesia, surgery, risk of surgery delay due to

COVID-19, fear of the unknown, and fear of the cancer disease. The anxiety level and profile will also be assessed with the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) and the Generalised Anxiety Disorder-7 items (GAD-7) scale [37,38]. The Insomnia Severity Index-7-items (ISI) (score from 0 to 28, 0= no sleep problem) will be used to assess sleep quality [39]. The quality of recovery from anaesthesia and surgery will be assessed with the Quality of Recovery-15 (QoR-15) questionnaire [40]. The anaesthesia experience will be assessed using the “Evaluation du Vécu de l’Anesthésie Générale” (EVAN-G) questionnaire (French questionnaire to assess the perioperative experience concerning anaesthesia) [41].

Table 1 shows when each scale and questionnaire will be completed by the patients.

To determine patients’ intake of anxiolytics before surgery, the names and doses of each drug will be recorded in both arms. The use of Propofol® and morphine derivatives during anaesthesia induction, the names and doses of all drugs used in the perioperative period will be reported by the medical staff. The occurrence and management of adverse events (*e.g.* pain, nausea, vomiting) will be reported by the medical staff as well as the hospital stay length.

Data collected

Baseline patient characteristics include: demographic (age, sex), socioeconomic, and clinical data (medical history including previous surgery, anxiolytic and depressant intakes), and also use of relaxation techniques, tobacco/alcohol/illegal substance consumption, anxiety-depressive disorder, American Society of Anaesthesiologists (ASA) and Apfel risk scores[42].

Other data will be collected: preoperative use of anxiolytics (anxiolytics, antidepressants and opioids), doses of hypnotics and opioids used for anaesthesia induction, surgical procedure magnitude (minor/intermediate/major), surgery type, other information related the anaesthesia and surgery, adverse events (*e.g.* surgical site pain, nausea, vomiting), post-operative mobilisation and feeding.

Data collection and management

Adherence to CC and MH sessions and their duration will be automatically collected via the application. Participants will use the application to complete the different VAS, questionnaires, and answer questions throughout the study. Anxiety before randomisation will be assessed by the investigator using VAS-anxiety. At D0, before surgery and in the PACU, a

medical staff member not involved in the study and blinded to the randomisation will assess the patients' anxiety using the same VAS. At +3h, patients will complete the VAS questionnaire on their own, with the help of a nurse blinded to the randomisation, if needed. In hospital, and in the event of application failure, paper forms of the questionnaires will be used and the score recorded on the Exolis® digital platform. Data not collected via the application are recorded using an electronic case report form (eCRF) in the Ennov Clinical® software. Data from the eCRF and the application will be merged at the study end and uploaded into a database for analysis. The Montpellier Cancer Institute Biometrics Unit is responsible for data management and analysis. Consent forms will be kept at the centre where the patient is enrolled. All data sent by the centres to the sponsor will be de-identified. Data and sign consent forms will be kept for at least 15 years.

Statistical analysis

A detailed statistical analysis plan will be drafted before the database is locked for the final analysis. Analyses will be performed according to the intention-to-treat principle. In case of a significant difference between the intention-to-treat and per-protocol populations, a per-protocol analysis will also be performed. All tests will be two-tailed and p-values < 0.05 will be considered statistically significant. All VAS scores, including the anxiety level at D0 just before surgery (primary endpoint), will be treated as continuous variables. The Student's t-test will be used to compare the mean VAS scores for preoperative anxiety (primary endpoint) between arms. The effect size will be calculated to characterise the magnitude of the difference. An additional analysis will be performed to adjust for potential confounders, such as use of premedication. For descriptive analyses, categorical variables will be summarised as number of observations and percentages, and continuous variables as medians and ranges. Comparisons between arms will be performed using the Chi-square or Fisher's exact test (for expected frequencies < 5) for categorical variables, and the Student's t-test or Mann-Whitney-Wilcoxon test for continuous variables. Adherence to the COHEC programme (intervention arm) will be presented with its 95% confidence interval (CI). The mean VAS scores for anxiety and causes of anxiety at the pre-anaesthesia consultation will be presented with their 95% CI (CI for means); the VAS-anxiety score at the pre-anaesthesia consultation will be compared between arms using the above-mentioned test for continuous variables. Changes in VAS-anxiety score between the pre-anaesthesia consultation and surgery will be evaluated in the whole

population and in each arm using the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. The percentage of patients, in the whole sample and in each arm, with a monitoring or blunting coping style will be presented. A logistic regression adjusted for arm and baseline variables will be used to identify the patient profiles associated with high preoperative anxiety levels.

Patient and public involvement

The patient committee for cancer clinical research of “La Ligue contre le Cancer” was consulted concerning the study synopsis, the informed consent form and information document. Participants will have access to the study results upon request. Participants in the control arm will be offered the COHEC programme at the study end.

Ethics and Dissemination

This research will be conducted in accordance with the French Public Health Code, the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. This study has been registered on clinicaltrial.gov (NCT05197972). It has been approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes EST-II, accepted on 24/11/2021), and the “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé” (ANSM, French National Agency Authority for the Safety of Health Products) has been informed (06/01/2022). The patient committee for cancer clinical research of “La Ligue contre le Cancer” has been consulted concerning the study synopsis, the informed consent form and the information document.

The investigator will inform all patients about the study objectives and procedures before enrolment. The informed consent form will be signed by all patients before the study start. Patients may withdraw from the study at any time, for any reason, without any consequence or prejudice on their treatment.

In the event of a substantial protocol change, a request will be submitted to the Ethics Committee for approval. Once approved, the amended version will be sent to all investigators. Upon study completion, participants will have access to the results upon request. Results will be published in peer-reviewed journals and presented at national and international conferences. Participants in the control arm will have access to the COHEC programme at the study end.

DISCUSSION

In this study, we propose to evaluate a psychoeducational programme (COHEC) that combines MH and CC to help patients undergoing surgery for cancer to cope with anxiety. MH is a successful technique for managing anxiety in patients [3]. However, to our knowledge, the association of MH with a breathing technique, such as CC, has never been evaluated. We hypothesise that by combining MH and CC, their effects on the CNS and ANS will be potentiated and anxiety management will be improved [24,25]. This approach, based on the regulation of the pathophysiological mechanisms of anxiety, is innovative. Indeed, for the first time, it associates MH and CC, it is implemented before surgery, and can be used independently by the patient on surgery day. In addition, unlike standard treatments, MH and CC are free, readily available, and non-pharmacological techniques. First, patients become familiar with the COHEC programme through home practice using an e-health application. This will allow patients to use the programme independently on surgery day. The COHEC programme could help patients to manage anxiety not only on the day of surgery, but also throughout the entire care process (e.g. biopsies, CT and MRI scans). Moreover, the short duration of the home practice to become familiar with the programme allows proposing this tool to patients undergoing surgery in short term, which is often the case in oncology. This tool could also reduce the use of drugs, including anxiolytics, before surgery and of anaesthetic drugs during surgery. This could limit the side effects often observed with pharmaceutical approaches. The main limitation of the study is linked to the anxiety profile of the patients who accept to participate in the study. Indeed, the results could be biased if the most and least anxious refuse to participate. To limit this, patients will be randomised at inclusion according to their anxiety level, assessed with VAS-anxiety.

CONCLUSION

Preoperative anxiety is a common unpleasant experience that significantly affects patients undergoing surgery for cancer. The results of this study will provide information on the efficacy of the COHEC programme to manage anxiety, its benefits in terms of anxiolytic and anaesthetic drug consumption, and patient well-being. This study will also provide insights into the frequency and levels of anxiety in patients with cancer undergoing surgery and will help to identify patients who are the most likely to be anxious on the surgery day in order to

personalize their management. We hope that this programme will provide a new tool for patients to reduce anxiety and control over their feelings and emotions.

Authors' contributions

JA, LB, GL, GS, MJ, CF, LB, RF, and CT designed the study and/or recruited the patients. CT and MJ were responsible for the methodological and statistical design of the study. JA and CT drafted the manuscript. CF is the project manager responsible for the study. All the authors have read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (grant PHRCI-20-021).

Competing interests

None declared.

Patient consent for publication

Not required

Data sharing plan statement

All data will be made available after publication of the results in peer-reviewed journals, and at national and international meetings. This will include all de-identified participant data, the study protocol, the statistical analysis plan, the clinical trial report, and the analysis code. The corresponding author will make the data and datasets generated and/or analysed during the study available on reasonable request.

Acknowledgement

We thank the patient committee for cancer clinical research of "La Ligue contre le Cancer" for their feedback, comments and suggestions on the study synopsis, informed consent form and information document. We also thank Dr Fanny Salasc of the Montpellier Cancer Institute for providing medical writing and editorial support. We also thank Dr Elisabetta Andermarcher for editing the manuscript.

REFERENCES

1 Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, *et al.* Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;**45**:298–307. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003298.x

2 Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Annequin D. L’anxiété préopératoire : manifestations cliniques, évaluation et prévention. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2010;**168**:588–92. doi:10.1016/j.amp.2009.10.017

3 Wang R, Huang X, Wang Y, *et al.* Non-pharmacologic Approaches in Preoperative Anxiety, a Comprehensive Review. *Front Public Health* 2022;**10**:854673. doi:10.3389/fpubh.2022.854673

4 Khalili N, Karvandian K, Ardebili HE, *et al.* Predictive Factors of Preoperative Anxiety in the Anesthesia Clinic: A Survey of 231 Surgical Candidates. *Archives of Anesthesiology and Critical Care* 2019;**5**:122–7. doi:10.18502/aacc.v5i4.1452

5 Corman HH, Hornick EJ, Kritchman M, *et al.* Emotional reactions of surgical patients to hospitalization, anesthesia and surgery. *The American Journal of Surgery* 1958;**96**:646–53. doi:10.1016/0002-9610(58)90466-5

6 Vernon DT, Foley JM, Sipowicz RR, *et al.* [The psychological responses of children to hospitalization and illness]. *Kango Kenkyu* 1971;**4**:45–54.

7 Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;**43**:659–95. doi:10.1007/s00268-018-4844-y

8 Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;**60**:289–334. doi:10.1111/aas.12651

9 Beydon L, Emmanuel Dima C. Anxiété périopératoire : évaluation et prévention. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2007;**11**:161–70. doi:10.1016/S1279-7960(07)78600-X

10 Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, *et al.* Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth* 1998;**80**:733–6. doi:10.1093/bja/80.6.733

11 M. Boussofara MR-A. Place de la prémédication en anesthésie. *Anesthésie-Réanimation* Published Online First: 2018. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289(18)91122-9

12 Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, *et al.* Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;**313**:916–25. doi:10.1001/jama.2015.1108

13 Montgomery GH, David D, Winkel G, *et al.* The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2002;**94**:1639–45, table of contents. doi:10.1097/00000539-200206000-00052

Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies. Enseignement Supérieur (ABES).

- 14 Kavak Akelma F, Altinsoy S, Arslan MT, *et al.* Effect of favorite music on postoperative anxiety and pain. *Anaesthetist* 2020;**69**:198–204. doi:10.1007/s00101-020-00731-8
- 15 Tan DJA, Polascik BA, Kee HM, *et al.* The Effect of Perioperative Music Listening on Patient Satisfaction, Anxiety, and Depression: A Quasiexperimental Study. *Anesthesiol Res Pract* 2020;**2020**:3761398. doi:10.1155/2020/3761398
- 16 Hole J, Hirsch M, Ball E, *et al.* Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;**386**:1659–71. doi:10.1016/S0140-6736(15)60169-6
- 17 Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**2013**:CD006908. doi:10.1002/14651858.CD006908.pub2
- 18 Manyande A, Cyna AM, Yip P, *et al.* Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**2015**:CD006447. doi:10.1002/14651858.CD006447.pub3
- 19 Touil N, Pavlopoulou A, Momeni M, *et al.* Evaluation of virtual reality combining music and a hypnosis session to reduce anxiety before hand surgery under axillary plexus block: A prospective study. *Int J Clin Pract* 2021;**75**:e15008. doi:10.1111/ijcp.15008
- 20 Gade H, Friberg O, Rosenvinge JH, *et al.* The Impact of a Preoperative Cognitive Behavioural Therapy (CBT) on Dysfunctional Eating Behaviours, Affective Symptoms and Body Weight 1 Year after Bariatric Surgery: A Randomised Controlled Trial. *Obes Surg* 2015;**25**:2112–9. doi:10.1007/s11695-015-1673-z
- 21 McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, *et al.* Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 2015;**18**:1353–63. doi:10.1038/nn.4086
- 22 McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, *et al.* The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995;**76**:1089–93. doi:10.1016/s0002-9149(99)80309-9
- 23 Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med* 1996;**2**:52–65.
- 24 Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: A systematic review and meta-analytic exploration. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;**81**:75–98. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.020
- 25 Jiang H, White MP, Greicius MD, *et al.* Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis. *Cereb Cortex* 2017;**27**:4083–93. doi:10.1093/cercor/bhw220
- 26 Montgomery GH, Hallquist MN, Schnur JB, *et al.* Mediators of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients: response expectancies and emotional distress. *J Consult Clin Psychol* 2010;**78**:80–8. doi:10.1037/a0017392
- 27 Amraoui J, Pouliquen C, Fraisse J, *et al.* Effects of a Hypnosis Session Before General Anesthesia on Postoperative Outcomes in Patients Who Underwent Minor Breast Cancer Surgery: The HYPNOSEIN Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2018;**1**:e181164. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1164

- 28 Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004;**99**:1648–54. doi:10.1213/01.ANE.0000136471.36680.97
- 29 Robert B. Mesure de l'anxiété préopératoire par l'échelle visuelle analogique. CHU Poitiers 2017.
- 30 Machin D, Campbell MJ, Tan SB, *et al.* *Sample Size Tables for Clinical Studies*. Wiley 2009. <https://books.google.fr/books?id=YBtMEF5miaIC>
- 31 Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, *et al.* Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1462–9. doi:10.1016/s0735-1097(00)00595-7
- 32 McCraty R, Zayas MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front Psychol* 2014;**5**:1090. doi:10.3389/fpsyg.2014.01090
- 33 Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 2014;**5**:756. doi:10.3389/fpsyg.2014.00756
- 34 Yackle K, Schwarz LA, Kam K, *et al.* Breathing Control Center Neurons that Promote Arousal in Mice. *Science* 2017;**355**:1411–5. doi:10.1126/science.aai7984
- 35 Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;**10**:88–101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x
- 36 Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997;**72**:95–7. doi:10.1016/s0304-3959(97)00005-5
- 37 Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, *et al.* The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth Analg* 1996;**82**:445–51. doi:10.1097/00000539-199603000-00002
- 38 Löwe B, Decker O, Müller S, *et al.* Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;**46**:266–74. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093
- 39 Morin CM, Belleville G, Bélanger L, *et al.* The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011;**34**:601–8. doi:10.1093/sleep/34.5.601
- 40 Herrera FJ, Wong J, Chung F. A systematic review of postoperative recovery outcomes measurements after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2007;**105**:63–9. doi:10.1213/01.ane.0000265534.73169.95
- 41 Auquier P, Pernoud N, Bruder N, *et al.* Development and validation of a perioperative satisfaction questionnaire. *Anesthesiology* 2005;**102**:1116–23. doi:10.1097/00000542-200506000-00010
- 42 Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, *et al.* A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;**91**:693–700. doi:10.1097/00000542-199909000-00022

Legends

Figure 1 Schematic diagram of the study

Abbreviations: VAS, visual analogue scale; D0, day of surgery; D-1, 1 day before surgery; D1 and D2, 1 and 2 days after surgery; M1-3, month 1 to 3 after surgery.

For peer review only

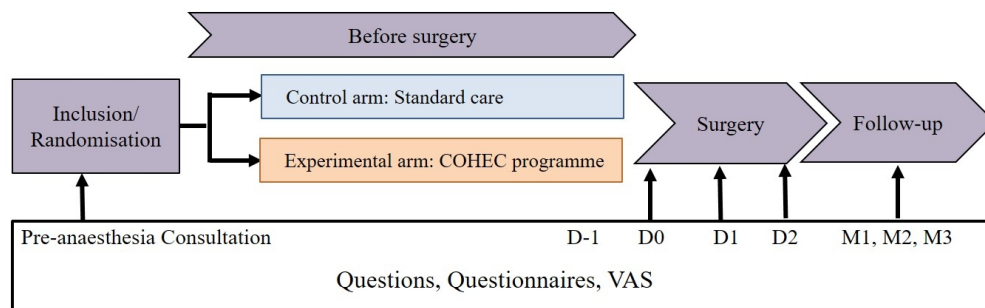


Figure 1 Schematic diagram of the study
Abbreviations: VAS, visual analogue scale; D0, day of surgery; D-1, 1 day before surgery; D1 and D2, 1 and 2 days after surgery; M1-3, month 1 to 3 after surgery.

229x75mm (150 x 150 DPI)