

Université de Montréal

**Étude des mécanismes psychophysologiques de la
modulation volontaire de la douleur par le biofeedback et
la respiration**

par

Marianne Arsenault

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D
en Psychologie
option neuropsychologie clinique

Janvier, 2013

© Marianne Arsenault, 2013

Résumé

Bien que la douleur soit une expérience subjective universelle, la façon de la percevoir et de l'interpréter est modulée par une multitude de facteurs. Plusieurs interventions cognitives se sont montrées efficaces pour réduire la douleur dans des conditions cliniques et expérimentales. Cette thèse s'intéressera particulièrement aux mécanismes psychophysiologiques impliqués dans les stratégies de modulation volontaire de la douleur. Ces stratégies sont intéressantes puisqu'elles encouragent une prise en charge par l'individu, lui permettant de jouer un rôle actif dans la régulation de sa douleur.

La première étude s'intéresse à l'efficacité du biofeedback comme moyen de modulation volontaire de la douleur. Il s'agissait de déterminer si le fait de présenter une rétroaction de l'amplitude du réflexe RIII (évoqué par une stimulation électrique du nerf sural) au cours d'un entraînement de plusieurs essais permettrait au participant d'adopter des stratégies de modulation de la douleur et d'activer volontairement des mécanismes de contrôle descendant de la douleur. De façon à évaluer spécifiquement les changements induits par le biofeedback, la modulation du réflexe RIII et de la douleur était comparée dans trois groupes (biofeedback valide, faux biofeedback et groupe contrôle sans rétroaction). Dans les trois groupes, il était suggéré aux participants d'utiliser des stratégies cognitives de modulation de la douleur (attention, modulation de la respiration, réévaluation cognitive et imagerie mentale) afin d'augmenter ou de diminuer leur réflexe RIII comparativement à leur niveau de base. Les résultats de notre étude indiquent que les participants des 3 groupes ont réussi à moduler leur réflexe RIII ($p < 0,001$) ainsi que leurs évaluations de douleur ($p < 0,001$) (intensité et désagrément). Les résultats de notre étude montrent que l'entraînement au biofeedback n'était

pas nécessaire pour obtenir une modulation du réflexe RIII et de la douleur, ce qui suggère que l'utilisation de stratégies cognitives pourrait être suffisante pour déclencher des mécanismes de contrôle de la douleur.

La deuxième étude découle de la première et s'intéressait à l'influence de la fréquence et de la phase respiratoire sur la nociception spinale, l'activité cérébrale et la perception de douleur. Le contrôle volontaire de la respiration est un moyen commun de régulation des émotions et est fréquemment utilisé en combinaison avec d'autres techniques (ex. : relaxation, méditation) dans le but de réguler la douleur. Les participants étaient invités à synchroniser leur respiration à des indices sonores indiquant le moment de l'inspiration et de l'expiration. Trois patrons de respiration étaient proposés (respiration à 0,1Hz avec une inspiration de 4 secondes, respiration à 0,1Hz avec une inspiration de 2 secondes et respiration à 0,2Hz avec une inspiration de 2 secondes. La moitié des stimulations étaient données durant l'inspiration et l'autre moitié durant l'expiration. Afin d'évaluer l'effet de ces manipulations, l'amplitude du RIII, l'évaluation subjective d'intensité de la douleur et de l'anxiété suscitée par le choc en plus des potentiels évoqués étaient mesurés. Les résultats de cette étude démontrent que les évaluations d'intensité de la douleur n'étaient pas affectées par le patron respiratoire ($p=0,3$), mais étaient statistiquement plus basses durant l'inspiration comparativement à l'expiration ($p=0,02$). Un effet de phase ($p=0,03$) était également observé sur les potentiels évoqués durant la condition de respiration à 0,1hHz avec une inspiration de 2 secondes comparativement au patron de respiration de 0,2Hz. Paradoxalement, l'amplitude du réflexe RIII était augmenté durant l'inspiration ($p=0,02$) comparativement à l'expiration. Ces résultats montrent que la manipulation de la fréquence et de la phase respiratoires (par une synchronisation imposée) a un effet marginal sur les évaluations de douleur et sur l'activité cérébrale et spinale évoquée

par une stimulation électrique (douleur aiguë). Cela suggère que d'autres mécanismes contribuent aux effets analgésiques observés dans la relaxation et la méditation. Plus largement, nos résultats font état de la nécessité d'études plus approfondies avec une méthodologie plus rigoureuse afin de contrôler les effets non spécifiques aux traitements évalués. Une meilleure connaissance des mécanismes sous-tendant chaque stratégie permettrait de mieux cibler les clientèles susceptibles d'y répondre et de mieux considérer le ratio coût bénéfice de chaque traitement.

Mots-clés : douleur, réflexe RIII, modulation cognitive, analgésie, biofeedback, respiration, modulation descendante, potentiels évoqués somesthésiques.

Abstract

Although pain is a universal subjective experience, the way of perceiving and interpreting it is modulated by multiple factors. Several cognitive interventions have proven effective in reducing pain in clinical and experimental conditions. This thesis will focus particularly on psychophysiological mechanisms involved in voluntary strategies of pain modulation. These strategies are relevant because they encourage an individual who suffers from pain conditions, to play an active role in the regulation of pain.

The first study examines the effectiveness of biofeedback as a means of voluntary modulation of pain. This allows to determine whether to provide feedback to the amplitude of the RIII-reflex (evoked by electrical stimulation of the sural nerve) during a training induces the participant to adopt strategies for pain modulation and voluntarily activate descending inhibitory control mechanisms of pain. In order to specifically evaluate the changes induced by biofeedback, RIII reflex modulation and pain was compared in three groups (valid biofeedback, sham biofeedback and control group without feedback). In all three groups, participants were encouraged to use cognitive strategies of pain (attention, modulation of breathing, mental imagery and cognitive reappraisal) to increase or decrease their RIII reflex compared to their baseline. The results of our study indicate that the three groups were able to modulate their RIII reflex ($p < 0.001$) as well as their pain evaluation ($p < 0.001$) (intensity and unpleasantness). Biofeedback training was not required to obtain a modulation of the RIII-reflex and pain, suggesting that the use of these strategies may be sufficient to trigger mechanisms of pain control.

The second study was interested in the influence of respiratory frequency and phase on spinal nociception, brain activity and perception of pain. Voluntary control of breathing is a common means of regulating emotions, and is frequently used in combination with other techniques (eg, relaxation, meditation) in order to regulate pain. Participants were asked to synchronize their breathing on the cues indicating the time of inspiration and expiration. Three breathing patterns were proposed (breathing at 0.1 Hz with 4 seconds inspiration, breathing at 0.1 Hz with 2 seconds inspiration and breathing at 0.2 Hz with 2 seconds inspiration). Half of stimuli were given during inspiration and the other half during expiration. To assess the effect of these manipulations, the amplitude of the RIII, the subjective evaluation of pain intensity and anxiety elicited by the shock and evoked potentials were measured. The results of this study demonstrate that pain intensity was not affected by the respiratory pattern ($p = 0.3$), but was statistically lower during inspiration compared to expiration ($p = 0.02$). A phase effect ($p = 0.03$) was also observed on evoked potentials during the breathing pattern 0.1 Hz with 2 seconds inspiration compared to the breathing pattern at 0.2 Hz.

However, the amplitude of the RIII reflex was increased during inspiration ($p = 0.02$) compared to expiration. These results show that the manipulation of phase and frequency with paced respiration has a marginal effect on pain and anxiety ratings, as well as on brain activity and spinal nociception evoked by painful electrical stimulation. This suggests that other mechanisms contribute to the analgesic effects of relaxation and meditation. More broadly, our results indicate the need for further studies with more rigorous methodology to control for nonspecific treatment effects evaluated. A better understanding of the mechanisms underlying each strategy would allow a better selection of the treatment as a function of individual differences and cost-benefit ratio associated to each treatment.

Keywords : pain, RIII-reflex, cognitive modulation, analgesia, biofeedback, respiration, descending modulation, somatosensory evoked-potentials

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iv
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xii
CHAPITRE 1- Introduction	2
L'expérience de la douleur	2
Mesurer la douleur	4
Transmission du signal nociceptif	5
Réponses cérébrales associées à la douleur chez l'humain	6
Potentiels évoqués et douleur	9
Réponses spinales associées à la douleur.....	10
Mécanismes de modulation endogène de la douleur.....	11
<i>Modulation physiologique.....</i>	<i>12</i>
<i>Modulation cognitive de la douleur.....</i>	<i>15</i>
Les stratégies de contrôle volontaire de la douleur	19
<i>Biofeedback.....</i>	<i>19</i>
<i>Respiration.....</i>	<i>22</i>
Objectifs et hypothèses	24
Contribution des auteurs	26
CHAPITRE 2- Article 1.....	27
CHAPITRE 3- Article 2.....	59
CHAPITRE 4- Discussion générale	90
Modulation volontaire de la douleur par le biofeedback.....	91
Caractéristique du signal physiologique utilisé	94
Méthodologie des études de biofeedback.....	95
Mécanisme d'action du biofeedback	97

Modulation volontaire de la douleur par la respiration	99
Mécanismes impliqués dans les stratégies cognitives de modulation volontaire de la douleur ..	104
<i>L'attention</i>	105
<i>L'anticipation</i>	106
<i>La relaxation</i>	107
<i>L'imagerie mentale</i>	108
<i>Réévaluation cognitive</i>	109
Une combinaison de plusieurs stratégies	110
Forces et limites	111
Conclusion et perspectives futures.....	113
Bibliographie	115
Annexe A – Questionnaires psychométriques	i

Liste des tableaux

Tableau 2.1 1	48
Tableau 2.1 2	49
Tableau 2.1 3	50
Tableau 3.1 1	80

Liste des figures

Figure 1.1 1.....	12
Figure 2.1 1.....	53
Figure 2.1 2.....	54
Figure 3.1 1.....	82
Figure 3.1 2.....	83
Figure 3.1 3.....	84

Liste des abréviations

CCA : cortex cingulaire antérieur

CCAr : cortex cingulaire antérieur rostral

CIDN : contrôle inhibiteur diffus nociceptif

EMG : électromyographie

IASP : International Association for the Study of Pain

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

NRS : numerical ratings scale

NTS : noyau du tractus solitaire

TEP : tomographie par émission de positrons

SI : cortex somatosensoriel primaire

SII : cortex somatosensoriel secondaire

TENS : stimulations électriques transcutanées

RIII : réflexe nociceptif de flexion

SGPA : substance grise périaqueducale

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche Dr Pierre Rainville d'avoir été à mes côtés au tout début comme à la fin, d'avoir éveillé ma curiosité scientifique et d'avoir été rigoureux en demeurant flexible. Merci Pierre d'avoir été à la fois stimulant et patient pour me permettre d'accomplir cet ambitieux projet. Je ne peux passer sous silence la contribution majeure de Mathieu Piché qui m'a soutenue tout au long de mon doctorat. Tu auras d'abord été mon patron, ensuite mon collègue et maintenant un ami. Je n'oublierai pas ta pédagogie, les fous rires, les tapes dans le dos et ta discipline. C'est grâce à ton soutien que j'ai passé à travers de ces derniers mois de travail frénétique.

Un gros merci à M. Léonardus Ten Bokum qui a inventé «Fern» la machine à biofeedback et qui a si souvent bricolé pour mes expériences. Merci à Gary Duncan pour ses conseils dans l'élaboration de mes protocoles de recherche. Merci à tous mes collègues du laboratoire, spécialement à Stéphanie, Cynthia, Kristina, Mathieu, Étienne, Rafik, Mina, Jen-I et Audrey-Anne. Je remercie également Thérèse Lauzé du département de psychologie qui a été une source d'information et de réconfort pour tout ce qui concernait les aspects, parfois kafkaïens, administratifs du département.

J'aimerais aussi remercier Stephan Kennepohl, Myriam Beauchamp et Nadia Lessard qui m'ont aidée à développer mes compétences cliniques dans le cadre de mes stages à l'université. Un merci spécial à Francine Lussier et Janine Flessas avec qui j'ai eu et j'ai toujours tant de plaisir à travailler. Vous aurez été des superviseuses d'internat formidables. Vous avez eu la générosité de partager vos connaissances et votre expérience pour que je puisse m'accomplir dans ma pratique professionnelle.

Merci également à tous ceux qui ont contribué à mon financement pendant mon doctorat, soit les Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), le département de psychologie de l'Université de Montréal et les Fonds de Recherche en Santé et Vieillessement (FORMSAV).

Enfin, il y a ma famille, ma mère Hélène qui a toujours cru en moi et qui m'a permis de croire que c'était possible de faire un doctorat. Merci au Québec d'être si égalitaire, je nous souhaite de le demeurer, et de donner accès à cette mobilité sociale. Je ne l'oublierai pas. Merci à Karine Giboulo, à Julie Drolet et à Marie-Hélène Marsolais pour votre amitié. Enfin, merci à mon amoureux d'avoir été à mes côtés durant toute cette aventure.

CHAPITRE 1- Introduction

Dans cette section, il sera question de l'expérience douloureuse et de sa définition. Seront également abordés, les façons de mesurer la douleur, des évaluations subjectives aux réponses physiologiques qui y sont associées. Les mécanismes endogènes de modulation de la douleur et plus spécifiquement les mécanismes en jeu dans le contrôle volontaire de la douleur par le biofeedback et la respiration seront discutés. Enfin, à la lumière de ces derniers éléments, notre question de recherche et nos hypothèses seront présentées.

Au Canada, la douleur chronique est un enjeu de santé important. De fait, elle toucherait entre 18 et 29% des canadiens, la prévalence augmentant avec le vieillissement (Veillette et al., 2005). Les effets de la douleur peuvent être dramatiques sur la vie quotidienne des patients et sur leur entourage en plus d'avoir un impact social et économique majeur (Moulin et al., 2002). Il est connu que la douleur chronique est souvent associée à une augmentation de l'anxiété et des troubles dépressifs, particulièrement chez les patients qui vivent des limitations dans la réalisation de leurs activités quotidiennes (ex. : travail, activités sociales et famille) (Veillette et al., 2005, Greenberg, 2012). Or, la médication n'est pas toujours efficace et la douleur est difficile à traiter, c'est pourquoi la recherche de traitement alternatif demeure particulièrement pertinente.

L'expérience de la douleur

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage » (Merskey and Bogduk, 1994). Cette définition a le mérite de mettre en lumière la relation inexacte qui

existe entre la lésion et la douleur et indique clairement les dimensions affective et sensorielle qui lui sont propres. La composante sensori-discriminatives réfère à la qualité de la sensation, son intensité, sa localisation et sa durée alors que l'aspect motivo-affectif se rapporte à son côté aversif et désagréable qui incite à réagir, à fuir ou à tenter de la soulager. Certains auteurs ajoutent également une dimension cognitive vue comme une évaluation de la sensation en fonction des expériences passées et de la perception de contrôle sur celle-ci (Melzack, 1968).

Bien que la douleur soit une expérience subjective universelle, la façon de la percevoir et de l'interpréter est modulée par une multitude de facteurs. Elle prendra donc des formes et des significations différentes d'un individu à l'autre. La relation entre les évaluations subjectives de douleur et le stimulus périphérique, s'il y en a un, dépend d'un bon nombre de variables telles que la présence d'autres stimulations somatiques et des facteurs psychologiques incluant l'attention, le niveau d'excitation (arousal) et les attentes (Fields, 2006). Ces facteurs psychologiques sont influencés par le contexte, par exemple une blessure au cours d'une compétition sportive est souvent rapportée comme étant moins intense durant la performance, cependant cette même blessure aurait probablement été beaucoup plus douloureuse dans d'autres circonstances (Melzack et al., 1982). On note également que des facteurs culturels (Shavers et al., 2010), les expériences antérieures, le sexe (Fillingim et al., 2009), l'âge (Lariviere et al., 2007), les attentes par rapport à la douleur et au soulagement (Atlas and Wager, 2012), le sentiment de contrôle (Vallerand et al., 2007) ou encore les croyances (Rainville et al., 2011) influencent l'expérience douloureuse.

Ces différences individuelles ne sont pas négligeables dans le contexte clinique puisqu'elles auront un impact sur la réponse aux traitements (Keefe et al., 1981, Coghill and Eisenach, 2003). Dans le contexte de recherche, il s'agit de pistes de réflexion stimulantes

puisqu'elles mettent en lumière le lien imparfait entre la nociception et la douleur et suggèrent ainsi différentes interventions susceptibles de moduler la perception douloureuse ou les réponses physiologiques qui y sont associées. Néanmoins, ce sont aussi des facteurs qui doivent être considérés et parfois contrôlés sur le plan expérimental. Mais, avant d'aller plus loin, il est important d'aborder la question de la mesure de la douleur, celle-ci étant intimement liée à sa définition.

Mesurer la douleur

En raison de son caractère multidimensionnel, des échelles de mesure évaluant différentes facettes de l'expérience douloureuse s'avèrent nécessaires. Notons qu'il existe une grande variété de questionnaires évaluant différents aspects de la douleur, mais que cette section vise plutôt à familiariser le lecteur aux échelles d'évaluation de douleur utilisées dans les études faisant partie de cette thèse.

On évalue généralement l'aspect sensori-discriminatif de la douleur à l'aide d'une échelle subjective d'intensité alors que la composante motivo-affective est mesurée à l'aide d'une échelle subjective de désagrément. Plusieurs possibilités s'offrent, notamment les échelles catégorielles, numériques et visuelles analogiques. Toutefois, l'échelle numérique demeure l'une des plus utilisées en recherche; elle offrirait une meilleure conformité (facilement utilisable par les patients, bonne fiabilité test-retest et une bonne validité) (Hjermstad et al., 2011). De plus, son utilisation est autant possible dans les études expérimentales que cliniques. Elle consiste en un axe sur lequel se trouvent aux extrémités deux ancrages (0 - aucune douleur et la pire douleur imaginable – 10 ou 100). L'emploi préférentiel de ce type d'échelle a d'ailleurs été recommandé par un groupe d'expert afin de

mesurer l'intensité de la douleur dans le cadre d'essais cliniques (Turk et al., 2008). En plus d'être facilement comprise suite à de brèves explications, elle permet une évaluation verbale rapide. Bien que les évaluations subjectives d'intensité et de désagrément puissent être dissociées dans différents contextes cliniques et expérimentaux (Price et al., 1987, Rainville et al., 1997), elles sont souvent fortement corrélées (Rainville et al., 1992).

Transmission du signal nociceptif

Les études neuroanatomiques et neurophysiologiques animales, y compris chez les primates non-humains, démontrent qu'il y a trois grandes étapes nécessaires à la transmission du signal nociceptif (Willis and Westlund, 1997, Treede et al., 1999). En effet, après la transduction du signal nociceptif en périphérie, la voie nociceptive principale compte deux relais jusqu'au cortex cérébral. Le premier relais a lieu dans la moelle épinière, le neurone primaire de la périphérie établit un contact synaptique avec le neurone secondaire. L'axone du neurone secondaire décusse immédiatement et projette par la voie spinothalamique controlatérale vers les noyaux latéraux, médians et intralaminaires, et postérieur du thalamus ou vers le tronc cérébral par les voies spinoréticulaire et spinomésencéphalique (ex. : vers la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau parabrachial). Le deuxième relais, ou contact synaptique, de la voie spino-thalamo-corticale se fait au niveau des neurones thalamiques vers différentes régions corticales. Les neurones des noyaux latéraux projettent vers le cortex somesthésique primaire et secondaire, le noyau ventro-médian-postérieur projette vers l'insula, alors que les noyaux médians et intralaminaires projettent vers le cortex cingulé antérieur (CCA). La voie spinothalamique latérale (et possiblement postérieure) possède les propriétés nécessaires à la localisation et à la perception de l'aspect sensori-

discriminatif de la douleur, c'est-à-dire la discrimination de la localisation et de l'intensité du stimulus (Willis, 1985), tandis que les voies spinothalamique médiane (et possiblement postérieure) et les voies spinoréticulaire et spinomésencéphalique via leurs connexions au système limbique (CCA, insula antérieure, amygdale, hypothalamus) seraient plutôt impliquées dans l'aspect désagréable ou affectivo-motivationnel de la douleur (Willis, 1985).

Réponses cérébrales associées à la douleur chez l'humain

Dans une méta-analyse compilant plus de 150 études effectuées chez l'humain en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), en tomographie par émission de positron (TEP), en électroencéphalographie, en magnétoencéphalographie, en plus des études utilisant des méthodes neurochimiques (spectroscopie et ligands radioactifs en TEP), Apkarian et ses collaborateurs (2005) ont pu mettre en évidence les aires cérébrales associées au système nociceptif ainsi que les aires impliquées dans la modulation de la douleur via leurs interactions avec les voies de modulation ascendantes et descendantes. Malgré les différences méthodologiques, il apparaît clairement que six aires sont le plus fréquemment rapportées : les aires somesthésiques primaires (SI) et secondaires (SII), le cortex cingulaire antérieur, l'insula, le thalamus et le cortex préfrontal.

Plusieurs arguments suggèrent que SI joue un rôle sensori-discriminatif dans le traitement de la douleur. D'abord, il a été démontré chez le singe que SI possédait une organisation somatotopique, c'est à dire une représentation du corps permettant une discrimination spatiale, pour le traitement des stimuli douloureux (Kenshalo et al., 1988) et que l'activité de ces neurones est associée à la durée et l'intensité de la stimulation (Chudler et al., 1990). De plus, des protocoles en IRMf qui ont tenté d'isoler la composante sensori-

discriminative en s'attardant à l'évaluation de l'intensité et à la localisation de la douleur, ont démontré l'implication de SI (Bushnell et al., 1999).

Plusieurs études d'IRMf supportent le rôle de SII dans la perception de la douleur (Duncan and Albanese, 2003). Le cortex somesthésique secondaire semble être responsable, en partie, de la discrimination de l'intensité de la douleur. On y observe une activation proportionnelle de SII controlatérale et ipsilatérale au site de stimulation en fonction de l'intensité du stimulus (Kitamura et al., 1995, Opsommer et al., 2001). L'activité de SII dans l'aspect sensori-discriminatif serait ainsi orientée vers la discrimination de l'intensité de la douleur plutôt que vers sa localisation.

Le cortex insulaire est relié anatomiquement à plusieurs structures. Il projette et reçoit des afférences, entre autres, du lobe frontal, des noyaux gris centraux, de l'amygdale, du CCA, des noyaux dorsaux du thalamus, de SI et de SII (Augustine, 1996). Chez des patients ayant une lésion insulaire, on a retrouvé une absence de réponse émotionnelle adéquate à une stimulation douloureuse de même qu'à une menace de stimulation pouvant entraîner une blessure (asymbolie à la douleur; Berthier et al. (1988)). Il a été proposé que l'insula jouerait un rôle dans l'intéroception, c'est-à-dire la perception subjective de l'état physiologique ou de l'homéostasie du corps (Craig, 2002). Parce que l'activité de l'insula est corrélée avec : la perception subjective de la chaleur, l'attention à la douleur, les jugements subjectifs de confiance, de dégoût, de colère et de joie, l'excitation sexuelle et l'appréciation de la musique, Craig (2002) postule qu'il est impliqué dans une fonction intéroceptive nous permettant d'évaluer l'état somato-viscéral dans une variété de contextes affectif-motivationnels.

Le rôle du cortex cingulaire antérieur (CCA) dans le traitement de l'aspect affectif de la douleur est bien connu (Wiech and Tracey, 2009). L'hypnose a permis de dissocier les

dimensions sensorielles et affectives de la douleur par des suggestions spécifiques à la modulation de l'intensité ou du désagrément associé à la douleur (Rainville et al., 1997). Dans cette expérience, les suggestions hypnotiques qui visaient spécifiquement la modulation du désagrément ont produit une réduction des évaluations de désagrément qui étaient corrélées avec l'activité du CCA. Les études anatomiques et fonctionnelles suggèrent que les informations concernant les renforcements et les punitions pourraient y être intégrées afin d'être orientés vers une réponse affective ou vers un comportement orienté vers un but (Shackman et al., 2011). Dans certain cas, la douleur, perçue comme une sensation aversive, peut certainement être traitée comme une punition. Dans cet optique le CCA pourrait permettre le traitement de cette information afin de sélectionner la meilleure réponse possible (ex. : l'évitement).

Le cortex préfrontal est activé dans plusieurs études sur la douleur (Apkarian et al., 2005), mais tout de même moins fréquemment que les régions précédemment mentionnées. Néanmoins, des liens anatomiques sont présents entre les aires préfrontales et le CCA, mais il n'est pas établi qu'il reçoit des informations nociceptives directement via la voie spino-thalamo-corticale (Wall and Melzack, 2005a). Le cortex préfrontal démontre une plus grande activité quand la stimulation devient douloureuse, mais son activité n'est pas augmentée proportionnellement à l'intensité de la stimulation (Coghill et al., 1999) et il a été suggéré qu'il jouerait un rôle dans l'évaluation cognitive de la douleur. Ces activations préfrontales pourraient également refléter l'engagement spontané de fonctions exécutives impliquées dans l'autorégulation de la douleur (Wager et al., 2011), l'anticipation de la douleur (Ploghaus et al., 1999), et la mémoire de la douleur (Albanese et al., 2007).

Potentiels évoqués et douleur

Malgré l'avancement des techniques d'imagerie cérébrale à haute résolution spatiale, l'enregistrement de potentiel évoqué demeure une technique pertinente puisqu'elle offre une résolution temporelle incomparable. Ces études permettent donc d'évaluer le pattern temporel des activations (Wall and Melzack, 2005b). Jusqu'à maintenant, le pattern temporel d'activation, suscitée par la douleur, suggère une activation controlatérale dans le cortex somesthésique primaire (SI) et secondaire (SII) suivi d'une activation ipsilatérale dans SII (Inui et al., 2002, Frot and Mauguiere, 2003) et d'une réponse dans le cortex cingulaire (Valeriani et al., 2000, Bentley et al., 2003, Frot and Mauguiere, 2003).

L'enregistrement intracrânien de potentiels évoqués par des stimulations électriques du nerf sural (qui suscite de la douleur) a permis récemment de confirmer les résultats obtenus à l'aide d'enregistrement sur le scalp en potentiel évoqué (Dowman et al., 2007) suggérant une bonne validité à ce type de mesure. De fait, dans les études en électroencéphalographie (EEG), que ce soit en potentiel évoqué ou en continu, les enregistrements sont fait en plaçant des électrodes sur le scalp. Dans cette étude de Dowman (2007), les électrodes enregistrent les réponses cérébrales directement sur le cortex permettant une résolution spatiale et temporelle exceptionnelle puisque le bruit engendré par la boîte crânienne est éliminé et que l'enregistrement se fait directement à la source. Comme les résultats obtenus étaient cohérents avec ceux des études en EEG, cela suggère une bonne validité aux études EEG régulières, notamment sur le plan de la localisation des sources. Néanmoins, les études en douleur ont moins fréquemment utilisé cette technique en raison des caractéristiques des stimulations utilisées, celles-ci étant souvent trop longues ou graduelles pour permettre ce type

d'enregistrement (potentiel évoqué). Toutefois, les douleurs aiguës provoquées par stimulations électriques ou lasers sont propices à l'enregistrement de potentiel évoqué.

Dans une étude de potentiels évoqués, une stimulation électrique du nerf sural provoquait une onde positive 45ms (P45) après la stimulation dans SI (Allison et al., 1996). Les enregistrements intracrâniens effectués auprès de patients souffrant d'épilepsie indiquent que suite à une stimulation du nerf sural, l'onde négative à partir de 70 ms est localisée dans les aires somesthésiques associatives et dans le cortex pariétal. L'onde négative dont la latence se situe entre 100 et 180 ms prendrait origine dans l'operculum pariétal et l'insula (Dowman et al., 2007). Plusieurs sources semblent contribuer à la P260 incluant le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal inférieur et possiblement SII. L'équipe de Dowman (2007) a suggéré que la N100 et la N150 seraient un index de l'activité de l'aire somatosensorielle associative détectant une forte stimulation somatosensorielle imprévue. La réponse négative plus tardive (entre 120 et 200 ms) représenterait l'activité du cortex préfrontal médian impliqué dans la régulation des situations qui exigent un changement du focus attentionnel. Ainsi, suite à une stimulation potentiellement dangereuse, la première réponse négative (à partir de 70 ms) reflèterait le traitement précoce de la stimulation dans SI et SII. Cette détection serait toutefois «monitorée» par le cortex préfrontal médian et latéral responsable de rediriger l'attention vers la stimulation douloureuse. Dans la présente thèse, des enregistrements de potentiels évoqués ont été pris comme index de l'activité cortical.

Réponses spinales associées à la douleur

Dans certains protocoles de recherche, le réflexe nociceptif de flexion (RIII) est utilisé comme mesure permettant d'évaluer l'effet d'une intervention sur la nociception spinale. Chez

l'humain, le réflexe RIII peut-être induit par une stimulation électrique du nerf sural au niveau de la cheville. Puisque le seuil de douleur et le seuil d'apparition du réflexe sont fortement associés et que les évaluations de douleur correspondent à l'amplitude de ce réflexe, le réflexe RIII constitue une mesure «objective» intéressante pour investiguer le traitement de la douleur et les mécanismes de contrôle descendant (Sandrini et al., 2005). L'amplitude du réflexe de retrait de la jambe, induit par la stimulation du nerf sural, est mesurée à l'aide de l'électromyographie du biceps fémoral. Cependant, la production du RIII, en plus de l'activation des fibres nociceptives, implique toujours l'activation de fibres cutanées non nociceptives. Les multiples réponses physiologiques induites, y compris les réponses électrocorticales, ne sont donc pas spécifiquement nociceptives, à l'exception de la réponse motrice de retrait (RIII) qui reflète l'activation nociceptive spinale. De plus, dans certaines études, des dissociations entre l'amplitude du réflexe RIII et les évaluations de douleurs ont été rapportées (Danziger et al., 1998, Bouhassira et al., 2003, Terkelsen et al., 2004). Cela indique que la mesure du réflexe RIII est un indice de la nociception spinale et ne peut en aucun cas se substituer aux évaluations subjectives de douleur qui dépendent de l'intégration des signaux nociceptifs dans les centres supérieurs du cerveau.

Mécanismes de modulation endogène de la douleur

Le corps bénéficie de multiples mécanismes qui lui permettent d'agir sur la douleur. Cette modulation peut être excitatrice ou inhibitrice et a lieu à tous les niveaux du système nerveux central, soit de la moelle épinière, du tronc cérébral ou du cortex (Millan, 2002).

Figure 1.11

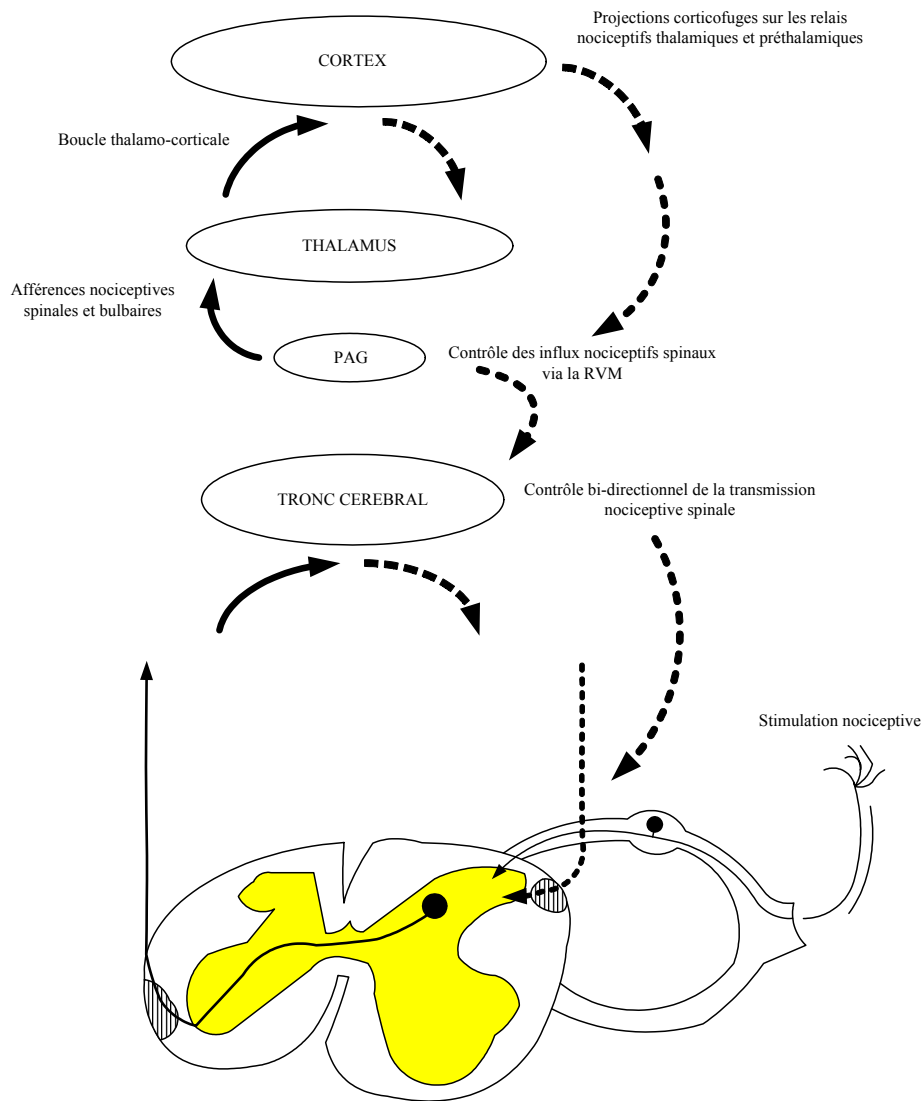


Figure 1. Tirée de Villanueva et Bourgeois, 2008. «Schéma des principaux mécanismes de modulation central de la douleur». Un stimulus nociceptif active les mécanismes segmentaires et bulbo-spinaux par lesquels la transmission nociceptive spinale peut être atténuée ou amplifiée. En parallèle, les aires corticales sont responsables de la modulation descendante, permettant ici encore d'atténuer ou d'amplifier la douleur.

Modulation physiologique

L'un des domaines de recherche qui a suscité le plus d'intérêt et où il y a eu le plus d'avancés dans la compréhension de la douleur concerne les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. La théorie du portillon a ouvert la voie en 1965, suggérant qu'il existe

dans les cornes postérieures de la moelle épinière, un mécanisme neural qui agit comme un portillon, lequel peut augmenter ou diminuer le débit des impulsions nerveuses transmises depuis les fibres périphériques jusqu'au système nerveux central (Melzack, 1982). Dès la moelle épinière donc, le signal nociceptif est modulé. Selon cette théorie, la stimulation des fibres afférentes de gros calibre ($A\beta$) produit une inhibition des petites fibres nociceptives ($A\delta$ et C) bloquant ainsi la transmission du signal nociceptif dès son entrée. L'analgésie produite par le TENS (stimulations électriques transcutanées) s'expliquerait d'ailleurs, en partie, par ce phénomène (Sluka and Walsh, 2003). Lorsque des stimulations de hautes fréquences, mais à basse intensité sont utilisées, une inhibition des réponses nociceptives dans la corne dorsale produit un effet analgésique segmentaire.

Cependant, en variant les paramètres de stimulations et particulièrement avec des stimulations de basses fréquences, il est possible de déclencher des mécanismes de contrôle descendant de la douleur (Sluka and Walsh, 2003). Ce type de stimulation, en plus de recruter les grosses fibres afférentes, recruterait également les petites fibres et produirait une analgésie par contre-irritation, c'est à dire qu'elle produirait une douleur suffisamment intense pour déclencher des mécanismes de contrôle descendant suffisant pour inhiber une douleur hétérotopique. Pour évaluer les mécanismes de contrôle descendant de la douleur expérimentalement, le paradigme de contre-irritation est souvent utilisé en laboratoire (Le Bars et al., 1992, Willer et al., 1999, Sandrini et al., 2005). Il s'agit de moduler une première douleur par une stimulation hétérotopique soutenue (TENS ou autre) qui produit une douleur intense. Il est maintenant démontré que le paradigme de contre-irritation déclenche des mécanismes de contrôles inhibiteurs diffus qui sont induits par des stimulations nociceptives (Willer et al., 1999). L'analgésie produite par la contre-irritation produit non seulement une

diminution des évaluations de douleur chez l'humain, mais également une réduction importante d'un réflexe nociceptif (RIII) (Villanueva and Fields, 2004). La stimulation nociceptive active la transmission ascendante du signal. Les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive sont déclenchés par la mise en jeu des fibres périphériques a δ et C; un foyer douloureux provoque des inhibitions de l'ensemble des neurones des couches profondes de la corne dorsale. L'application d'un stimulus nociceptif active via la substance grise périaqueducale (SGPA), les contrôles inhibiteurs descendants issus du bulbe rostro-ventro-médian (Villanueva, 2008).

Dans certaines conditions cliniques, un déficit des mécanismes de contrôle descendant a été suggéré par des études ayant recours au paradigme de contre-irritation (Kosek and Hansson, 1997, Kosek and Ordeberg, 2000, Sandrini et al., 2000a, Wilder-Smith et al., 2004, Pielsticker et al., 2005). En effet, chez certains patients souffrant de douleur chronique, l'application d'une stimulation nociceptive soutenue ne parvient pas à moduler les évaluations subjectives concernant la première douleur, ni même à moduler le réflexe nociceptif de flexion RIII, contrairement à ce qui se produit chez les sujets sains. Par exemple, chez des patients souffrant de migraine et de migraine de tension chronique, une facilitation du réflexe nociceptif de flexion (RIII) est observée durant la contre-irritation (Sandrini et al., 2006). Les évaluations subjectives de douleur sont également augmentées durant cette période. Les auteurs soulignent qu'un déficit du système supra-spinal de modulation endogène de la douleur pourrait contribuer au développement ou au maintien de la sensibilisation centrale chez les patients souffrant de migraine. Cependant, nous ne savons pas si ces déficits sont une conséquence de la douleur chronique ou s'ils sont un facteur de risque pour son développement.

Il a été suggéré que les différences individuelles de modulation endogène de la douleur pourraient être un facteur de risque pour le développement de la douleur chronique (Edwards, 2005). Aucune étude longitudinale sur des participants sains n'a jusqu'à maintenant exploré cette hypothèse. Par contre, l'efficacité du contrôle inhibiteur descendant a été examinée avant une intervention chirurgicale thoracique afin de déterminer s'il était lié au développement de douleur chronique post-opératoire (Yarnitsky et al., 2007). Une évaluation des mécanismes de contrôle endogène de la douleur a été réalisée à l'aide de test de contre-irritation avant l'opération. L'efficacité des contrôles descendants a été évaluée en fonction de l'amplitude de diminution de douleur rapportée pendant le test de contre-irritation. Un suivi de la douleur post-opératoire a été réalisé (en moyenne 29 semaines après l'opération) en demandant aux patients de donner une évaluation de la moyenne de douleur ressentie au thorax durant la semaine précédant la rencontre de suivi. Les résultats du test de contre-irritation étaient associés aux évaluations de douleur rapportées pendant la rencontre de suivi. Plus spécifiquement, les patients présentant une moins grande modulation de douleur durant le test de contre-irritation avaient un plus grand risque de développer une douleur chronique 6 mois après l'opération. Cela appuie la théorie d'Edwards (2005) suggérant que les différences individuelles des mécanismes de contrôle de la douleur sont un facteur de risque dans le développement de la douleur chronique.

Modulation cognitive de la douleur

Il ne fait plus aucun doute aujourd'hui qu'il est possible de moduler la douleur à l'aide d'interventions cognitives. Les études recensées dans cette section concernent principalement celles qui ont utilisé le réflexe RIII, puisque cette mesure est centrale dans notre protocole de recherche.

Il a été démontré que des suggestions hypnotiques d'analgésie induisent une analgésie que ce soit sur le plan d'un changement des seuils de douleur ou d'une modulation d'une douleur modérée (Kiernan et al., 1995, Danziger et al., 1998). Dans l'étude de Danziger et al. (1998), tous les sujets ont montré des changements d'amplitude de RIII durant les suggestions hypnotiques. Toutefois, le patron de modulation du RIII durant l'analgésie hypnotique était différent d'un sujet à l'autre. Onze sujets sur 18 ont présenté une forte inhibition du RIII (20% et plus), alors que chez les 7 autres, une facilitation était observée. Pourtant, tous les sujets ont montré une diminution similaire de l'amplitude de leurs potentiels évoqués tardifs (N150-P220) durant les suggestions associée à l'analgésie suggérant une modulation supra-spinale, possiblement de nature attentionnelle. Cela indique qu'à un même niveau d'analgésie (mesurée via les évaluations subjectives) plusieurs patrons de modulation de la nociception sont possibles et qu'il est probable que les participants aient utilisé différentes stratégies durant les suggestions d'analgésie; produisant une inhibition ou une facilitation spinale.

Dans une étude subséquente, Sandrini et al. (2000) ont testé l'effet de l'hypnose sur l'analgésie induite par la contre-irritation. En condition d'hypnose, les évaluations de douleur et le réflexe RIII étaient réduits. L'hypnose augmentait également la tolérance à la douleur lors de l'application de la stimulation prolongée (visant à déclencher le CIDN) en plus de diminuer le réflexe RIII et les évaluations subjectives durant la contre-irritation. Lorsque la contre-irritation était effectuée sous hypnose, son effet spécifique était moins perceptible (i.e. plafonnement de l'effet analgésique). Cela suggère que l'hypnose et la contre-irritation partagent le même circuit d'inhibition descendante pour le contrôle de la douleur (Sandrini et al., 2000b). De fait, puisque les effets des interventions ne sont pas additifs, il est suggéré que leurs mécanismes d'action sont similaires.

Dans le même ordre d'idée, l'effet des attentes sur le CIDN a été investigué récemment (Goffaux et al., 2007). Lorsque les participants pensaient que l'application d'une douleur hétérotopique produirait une hyperalgésie, cela avait pour effet de bloquer complètement l'effet analgésique de la contre-irritation sur les évaluations de douleur et le réflexe-RIII. Par la suite, il a également été démontré que les attentes à priori et les attentes induites par des suggestions de l'expérimentateur ont des effets sur l'amplitude de l'effet analgésique, y compris sur le RIII (Cormier et al., 2012). Le déplacement de l'attention vers la stimulation de contre-irritation (stimulation soutenue et intense) permet aussi d'augmenter les effets analgésiques de la procédure. Toutefois, cela n'est pas associé à une augmentation de la modulation du RIII suggérant que ce sont principalement des mécanismes supraspinaux qui sont responsables de cette modulation (Ladouceur et al., 2012b).

Le réflexe RIII peut aussi être modulé par les émotions. Ainsi, la présentation d'images induisant des émotions positives (p. ex : images érotiques) produit une inhibition de la douleur et du RIII alors que les images à forte saillance négative (p. ex : image de mutilation) produisent une facilitation du RIII et une augmentation des évaluations de douleur (Rhudy et al., 2005, Roy et al., 2009). Dans une autre étude, il a été montré que la présentation d'image d' « arousal » élevé (de valence positive et négative) augmentait l'analgésie ou l'hyperalgésie induite par les émotions (Rhudy et al., 2008).

Plusieurs recherches se sont également penchées sur l'effet de l'attention sur la douleur induite par une stimulation du nerf sural (Bathien and Hugelin, 1969, Bathien and Morin, 1971, 1972, Willer et al., 1979, Ruscheweyh et al., 2011, Ladouceur et al., 2012b). Si une diminution des évaluations de douleurs est souvent observée, les effets sur le réflexe RIII sont moins systématiques. Ainsi, des tâches assez exigeantes pour déplacer le focus attentionnel sur

leur exécution plutôt que la douleur, comme des épreuves de comptage complexe ou de traçage de figures, permettent d'induire une inhibition du réflexe RIII (Bathien and Hugelin, 1969, Bathien and Morin, 1971). Ces tâches sont par ailleurs suffisamment stimulantes pour augmenter la fréquence cardiaque et respiratoire des sujets. Willer et al (1979) ont aussi rapporté une diminution du réflexe RIII durant des tâches arithmétiques, alors qu'une facilitation du Réflexe RIII durant une tâche attentionnelle a été observée (Bathien and Morin, 1972). Cette hétérogénéité des résultats témoigne sans doute de la diversité des tâches attentionnelles effectuées, mais aussi de différence interindividuelle dans la réponse à un traitement spécifique.

Dans une étude récente, on comparait 3 tâches offrant un niveau de distraction équivalent (mesuré via l'évaluation des participants) : une technique d'imagerie cérébrale, l'écoute de musique agréable et faire le décompte du nombre de stimulations tactiles (controlatérales et hétérosegmentaires) reçues durant deux minutes (Ruscheweyh et al., 2011). Toutes les tâches ont réduit les évaluations de douleur, mais seule la tâche de décompte de stimuli tactile a permis de réduire également le RIII. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus précédemment et suggèrent que l'activation des mécanismes d'inhibition descendante dépend probablement de la stratégie utilisée par le sujet pour détourner son attention de la douleur. Les recherches futures seront nécessaires afin de savoir si c'est la discrimination sensorielle, le décompte, la focalisation de l'attention sur un stimulus tactile ou une combinaison de ces facteurs qui rendait cette condition efficace pour produire une inhibition du réflexe RIII.

Les stratégies de contrôle volontaire de la douleur

Puisque la douleur est une expérience subjective désagréable, il est naturel de tenter de s'en soustraire lorsqu'on y est confrontée. Néanmoins, cela n'est pas toujours possible. Dans le cas des patients souffrant de douleur chronique, une partie des interventions de l'équipe multidisciplinaire cherchent à rendre le patient moins impuissant face à sa situation, par exemple en travaillant en thérapie sur les cognitions et comportements qui favorisent un plus grand bien-être (Castro et al., 2012). Dans ce contexte, la validation scientifique de l'efficacité de stratégies de modulation volontaire de la douleur s'avère très pertinente puisqu'en plus de permettre de centrer les interventions vers les meilleures stratégies, cela peut aussi aider le patient à retrouver un certain contrôle sur son expérience.

Biofeedback

Parmi les stratégies les plus connues, mais peu utilisée dans les cliniques de douleur, on retrouve la rétroaction biologique ou biofeedback, une approche comportementale qui peut servir au contrôle de la douleur. La technique du biofeedback consiste à entraîner un individu à contrôler un signal biologique en lui donnant accès à ce signal sous forme de rétroaction visuelle ou auditive. La prémisse qui sous-tend son utilisation suppose qu'en contrôlant un signal biologique X il y aura une amélioration d'une condition X'. L'utilisation du biofeedback vise à favoriser l'autorégulation de l'activité d'un système de contrôle auquel on apprend à accéder volontairement, directement ou indirectement. Le biofeedback a été utilisé pour traiter la douleur dans une variété importante de conditions telles que la fibromyalgie (Thieme and Gracely, 2009), les céphalées de tension (Andrasik, 2010) ou les douleurs temporomandibulaires (Aggarwal et al., 2011). Même si au fil des ans, plusieurs études ont

porté sur le biofeedback, l'efficacité de cette technique demeure incertaine, souvent en raison des faiblesses méthodologiques des recherches effectuées. Ainsi, on retrouve plusieurs publications dans lesquelles le groupe contrôle est inexistant ou non équivalent au groupe expérimental sur plusieurs plans (Brent et al., 2009, Dhanani et al., 2011). Il faut également garder en tête qu'il est possible que la technique soit efficace pour certaines conditions et inopérante dans d'autres cas, ou encore efficace chez certaines personnes seulement.

Dans une étude récente avec une méthodologie rigoureuse, des participants sains et des patients souffrant de douleur chronique ont été entraînés à moduler l'activité de leur cortex cingulaire antérieur rostral (CCAr) pendant l'application d'une stimulation thermique douloureuse (deCharms et al., 2005). Le groupe expérimental recevait une rétroaction de l'activation de leur CCAr durant la stimulation douloureuse et devait tenter d'en augmenter ou d'en diminuer l'activité. L'expérience comportait quatre groupes contrôles : 1) reçoit les mêmes instructions et la même période d'entraînement sans biofeedback, 2) reçoit l'instruction d'utiliser une stratégie attentionnelle afin de moduler la douleur sans biofeedback, 3) reçoit le même entraînement, mais la rétroaction visuelle provient du cortex cingulaire postérieur et 4) reçoit le même entraînement que le groupe expérimental sauf que la rétroaction visuelle ne correspond pas à leur réponse physiologique, mais à celle d'un sujet du groupe expérimental (*yoked control*). Des patients souffrant de douleur chronique ont également participé à l'expérience, en outre ils ne recevaient pas de stimulation douloureuse durant l'expérimentation. Le groupe expérimental de patient recevait une rétroaction de leur CCAr alors que le groupe contrôle de patients recevait un biofeedback de leur mesure autonome comme le rythme cardiaque, leur réponse galvanique et leur respiration. Suite à l'entraînement, les sujets du groupe expérimental sont parvenus à moduler leur douleur de

façon significative alors que les sujets des quatre groupes contrôle n'y sont pas parvenus. Le groupe qui a reçu un faux feedback correspondant à l'activité du CCAr d'un sujet du groupe expérimental est celui qui a le moins bien réussi à moduler leur douleur et l'activité de leur CCAr. Immédiatement après l'entraînement, les patients du groupe expérimental rapportaient une diminution de leur douleur, malheureusement aucune mesure de suivi n'a été prise afin d'évaluer si la procédure engendrait un apprentissage durable. Cette expérience démontre l'efficacité du biofeedback à moduler la douleur induite expérimentalement, mais également la douleur de patients chroniques. Puisque l'activité du CCA rostral était utilisée comme mesure dépendante et indépendante, il est difficile d'interpréter quel réseau est responsable de la modulation volontaire d'un indice physiologique et de la douleur. Néanmoins, dans des études animales effectuées sur les rats, les chats et les singes, il a été démontré qu'il y avait des projections cortico-mésencéphalique entre les aires de traitement associées à la douleur (S1, l'insula, le cortex préfrontal médian incluant le CCA) et la SGPA (Mantyh, 1982, An et al., 1998) suggérant leur implication possible dans les mécanismes de contrôle descendant de la douleur.

Bref, on sait que la modulation volontaire du CCA rostral est efficace pour moduler la douleur, mais il nous est impossible de savoir si cette aire serait associée à l'analgésie induite par biofeedback dans un autre protocole de biofeedback où l'activité du CCA ne serait pas utilisée en rétroaction visuelle. En outre, cette recherche ne permet pas de déterminer si les participants ont appris à activer les mécanismes descendants en mesure d'inhiber le signal nociceptif spinal ou si la modulation reflète essentiellement des processus supra-spinaux. De plus, bien que cette technique soit efficace, il serait surprenant que ce genre de thérapie soit

disponible pour des patients souffrant de douleur chronique, entre autres en raison des frais associés à l'IRMf.

Respiration

Peu d'études ont porté sur la modulation de la douleur par la respiration. Toutefois, plusieurs se sont intéressées à des techniques telles que la relaxation, le yoga et la méditation (Grossman et al., 2004, Brown and Gerbarg, 2005b, Bertisch et al., 2009, Iglesias et al., 2012) qui impliquent une modulation de la respiration. Les techniques de relaxation amènent des changements psychologiques (Chang et al., 2011), mais également physiologiques tels que la diminution de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle et de l'activité électrodermale (Miller and Perry, 1990, Conrad and Roth, 2007, Busch et al., 2012, Ko and Lin, 2012). Dans une étude sur la méditation effectuée auprès de « méditants » zen expérimentés (Grant and Rainville, 2009), la stimulation thermique devait être significativement plus élevée (plus d'un degré Celsius) afin de produire une douleur modérée comparativement à des sujets contrôles. Lorsqu'ils étaient en état de méditation, ils rapportaient une diminution de la douleur. Chez les « méditants » zen, la modulation de la douleur était associée à la diminution de la fréquence respiratoire et à leur expérience de méditation (estimé en nombre d'heures). Ces résultats pourraient refléter l'effet analgésique d'habiletés d'autorégulation développées via les techniques de méditation, un effet analgésique attribuable à la modification de la fréquence respiratoire ou une combinaison de ces deux facteurs.

Il est connu que la respiration a un effet important sur la variabilité du rythme cardiaque et que chez les individus en bonne santé, des respirations profondes à 0.1 Hz

produisent un effet maximal (Bernardi et al., 2001) sur l'arythmie sinusale respiratoire. Or, cette augmentation de la variabilité du rythme cardiaque est principalement due à l'activité du système parasympathique sur le cœur. Le mécanisme d'action par lequel ces changements s'opèrent a été exploré dans une étude portant sur l'effet de la respiration profonde sur la douleur et l'activité cardiaque (Chalaye et al., 2009). Dans cette étude, le seuil et la tolérance à la douleur induite par une stimulation thermique étaient mesurés dans 5 conditions : 1) niveau de base (respiration naturelle), 2) respiration lente et profonde (0.1Hz), 3) respiration rapide (0.26Hz), 4) distraction (jouer à un jeu vidéo) et 5) biofeedback du rythme cardiaque (et respiration à 0.1Hz). Comparativement au niveau de base, les conditions de distraction, de respiration lente et profonde et de biofeedback ont permis d'augmenter le seuil de douleur. La tolérance à la douleur était seulement augmentée dans les conditions de biofeedback et de respiration lente et profonde. D'autre part, seules ces deux conditions avaient un impact sur la fréquence cardiaque, ce qui suggère que les mécanismes impliqués dans l'analgésie par la distraction sont différents de ceux qui sous-tendent l'analgésie respiratoire dans laquelle un effet cardiorespiratoire pourrait agir comme médiateur.

Il est ainsi postulé qu'une respiration lente et profonde produit une augmentation de la pression intra-thoracique, du retour veineux et de la pression systolique durant l'inspiration. La fluctuation de la pression sanguine est détectée par les mécanorécepteurs et les barorécepteurs qui émettent des potentiels d'action via les nerfs de Hering et de Cyon vers les nerfs crâniens IX et X jusqu'au noyau du tractus solitaire (NTS) dans le bulbe rachidien. Le noyau ambigu et le noyau moteur du nerf vague reçoivent des influx du NTS et contrôlent l'output parasympathique (vagal) vers le muscle cardiaque (Standish et al., 1994). Or, en plus d'être un centre d'intégration de l'activité cardiovasculaire et cardiorespiratoire, le NTS

affecterait également la transmission des informations nociceptives. En effet, le NTS a des projections synaptiques avec des structures du tronc cérébral impliquées dans la modulation de la douleur telles que la substance grise périaqueducale et le noyau du raphé médian (Randich and Maixner, 1984). Ces voies de modulation ont d'ailleurs été évoquées pour expliquer l'hypoalgésie observée chez des personnes souffrant, ou présentant des risques de souffrir, d'hypertension (Zamir and Maixner, 1986, France, 1999). Ainsi, une modification de la respiration se traduit en une réponse cardiaque vagale, mais possiblement aussi par une modulation transitoire de l'activité nociceptive et de la perception de la douleur.

Objectifs et hypothèses

La présente thèse se questionne sur la possibilité d'un apprentissage volontaire de modulation de la douleur. Afin de mieux comprendre les stratégies et mécanismes qui sont impliqués dans ce type de modulation, deux études sont proposées : l'une portant sur le biofeedback et l'autre sur la respiration.

La première étude s'intéresse à l'efficacité du biofeedback comme moyen de modulation volontaire de la douleur (figure 1). Il s'agissait de déterminer si le fait de présenter un feedback de l'amplitude du réflexe RIII évoqué par une stimulation électrique du nerf sural au cours d'un entraînement de plusieurs essais permettrait au participant d'adopter des stratégies de modulation de la douleur. Afin de mesurer les changements induits par la présentation de biofeedback, la modulation de la douleur et celle du réflexe RIII ont été comparées durant un niveau de base et lorsque les participants tentaient d'augmenter et de diminuer leur douleur. Pour bien contrôler les effets non spécifiques du biofeedback, trois groupes de participants ont été formés, incluant un groupe recevant un signal visuel

correspondant à l'amplitude de son réflexe RIII (biofeedback valide), un groupe recevant un signal similaire, mais invalide (faux biofeedback) et un groupe contrôle qui ne recevait aucun feedback. Nos hypothèses étaient que la présentation d'un feedback valide permettrait aux participants d'apprendre à contrôler leur réflexe RIII et que cela résulterait en une diminution de leur douleur correspondante via l'activation des mécanismes de contrôle descendant de la douleur. Cet apprentissage serait également plus important que celui du groupe faux biofeedback et du groupe contrôle sans biofeedback.

La deuxième étude portait sur l'influence de la fréquence et de la phase respiratoire sur la nociception spinale et sur la perception de la douleur. Pour ce faire, les sujets ont reçu des stimulations électriques du nerf sural à la fin de la phase inspiratoire ou expiratoire dans trois conditions : 1) respiration lente synchronisée à (0,1Hz) avec une inspiration lente de 4 secondes, 2) respiration lente synchronisée à (0,1Hz) avec une inspiration rapide de 2 secondes et 3) respiration synchronisée à (0,2Hz) avec une inspiration rapide de 2 secondes. Nous avons également évalué si la modulation de la douleur était liée à l'activité parasympathique (mesurée via la variabilité du rythme cardiaque) induit par les changements de patron respiratoire et si elle était associée à une diminution de potentiels évoqués somesthésiques. Nos hypothèses étaient que la phase et la fréquence respiratoire affecteraient la perception de douleur avec un effet analgésique plus important durant les fréquences respiratoires lentes en raison de l'augmentation de l'arythmie sinusale respiratoire. Un effet analgésique était également attendu durant la phase inspiratoire en lien avec l'augmentation de pression intra thoracique et artériel qu'elle suscite.

Contribution des auteurs

Contribution de l'étudiante et des auteurs de l'article « Self-regulation of acute experimental pain with and without biofeedback using spinal nociceptive responses » :

Contribution de Marianne Arsenault : idée de l'étude, conception méthodologique, recrutement des participants, expérimentation, extraction de données, analyses statistiques, rédaction de l'article et conception des graphiques.

Contribution de Mathieu Piché: conception méthodologique, analyses statistiques, rédaction et révision de l'article.

Contribution de Gary Duncan : conception méthodologique et rédaction de l'article.

Contribution de Pierre Rainville: conception méthodologique, analyses statistiques, rédaction et révision de l'article.

Mentionnons que l'article a été publié dans Neuroscience en février 2013 (Arsenault et al., 2013).

CHAPITRE 2- Article 1

Self-regulation of acute experimental pain with and without biofeedback using spinal nociceptive responses

Marianne Arsenault^{1,5-7}, Mathieu Piché^{2-4,6,7}, Gary H. Duncan^{5,8}, and Pierre Rainville^{5-8*}

¹*Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4*

²*Département de Chiropratique Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC,*

Canada G9A 5H7; ⁵Département de Stomatologie, ⁶Centre de recherche en neuropsychologie

et cognition (CERNEC), ⁷Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

(CRIUGM), ⁸Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC), Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4

***Corresponding author:**

Dr. Pierre Rainville, PhD

Department of Stomatology

Faculty of Dental Medicine

Université de Montréal

6128 Chemin de la Tour

Montréal, Québec, Canada H1J 1K9

Telephone: [REDACTED]

Courriel: [REDACTED]

Key words: pain, biofeedback, RIII reflex, pain modulation, descending modulation.

ABSTRACT

Biofeedback training is an efficient means to gain control over a physiological function typically considered involuntary. Accordingly, learning to self-regulate nociceptive physiological activity may improve pain control by activating endogenous modulatory processes. The aim of the present study was to assess whether visual feedback of RIII-reflex responses (an index of spinal nociception) evoked by brief painful shocks applied to the sural nerve could be beneficial to guide participants in adopting strategies aiming at modulating pain perception. In order to determine specific changes induced by biofeedback, the modulation of RIII-reflex amplitude and pain ratings was compared following instructions to increase or decrease RIII-reflex amplitude in three groups, including a biofeedback group receiving a visual signal corresponding to the RIII-reflex amplitude (valid feedback), a sham biofeedback group (similar but invalid feedback), and a control group receiving no feedback. Results indicate that participants in all three groups could gain control over RIII-reflex ($p < 0.001$), resulting in modulation of pain intensity ($p < 0.001$) and pain unpleasantness ($p < 0.001$). The biofeedback group was not significantly superior to the sham and the control group in the modulation of RIII-reflex amplitude, pain intensity or unpleasantness. These results are consistent with the notion that RIII-reflex amplitude and pain perception can be modulated voluntarily by various cognitive strategies. However, immediate retrospective visual feedback of acute nociceptive responses presented iteratively in successive trials may not improve the efficacy of these self-regulation processes.

RÉSUMÉ

Le biofeedback est un moyen efficace pour apprendre à réguler volontairement une fonction physiologique généralement considérée comme involontaire. L'autorégulation d'un indice physiologique nociceptif pourrait donc améliorer le contrôle sur la douleur en activant des mécanisme de contrôle endogène. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la présentation d'une rétroaction visuelle d'un réflexe nociceptif spinal évoqué par des stimulations douloureuses du nerf sural (réflexe RIII) permettrait aux participants d'adopter des stratégies de modulation de la douleur. Afin de déterminer spécifiquement l'effet du biofeedback, la modulation du réflexe RIII et les évaluations de douleur ont été comparées dans une condition d'augmentation et de diminution de l'amplitude du réflexe RIII dans trois groupes, incluant un groupe expérimental recevant un signal visuel correspondant à l'amplitude de leur réflexe RIII (feedback valide), un groupe recevant du faux biofeedback (feedback similaire, mais invalide) et un groupe contrôle qui ne recevait pas de feedback. Les résultats indiquent que les participants des trois groupes ont réussi à moduler leur réflexe RIII ($p < 0.001$), découlant en une modulation de l'intensité ($p < 0.001$) de leur douleur et du désagrément ($p < 0.001$). Le groupe recevant un biofeedback valide n'était pas significativement supérieur au faux biofeedback et au groupe contrôle pour la modulation du réflexe RIII et des évaluations de douleur. Ces résultats indiquent que le RIII et les évaluations de douleur peuvent être modulés volontairement par différentes stratégies cognitives. Toutefois, la présentation d'un feedback visuel ne semble pas augmenter l'efficacité des processus d'autorégulation.

1. INTRODUCTION

Biofeedback training is an efficient means allowing individuals to gain control over physiological activity, including cardiac function (Hassett et al., 2007), skin conductance (Critchley et al., 2002) and brain activity (deCharms et al., 2005). Since pain perception reflects central nociceptive processes and is associated with detectable nociceptive responses, it may thus be clinically useful to develop simple and cost-effective training procedures to ameliorate self-control over processes related to these responses. The present study aims at testing if biofeedback of pain-related physiological responses evoked by acute noxious stimuli may help healthy volunteers improve their ability to self-regulate pain.

Voluntary control of physiological functions using biofeedback may be achieved by various strategies, including attention, expectation, and emotional regulation. Interestingly, most of these interventions are effective in modulating pain perception. For instance, when attention is manipulated by instructing subjects to perform an auditory discrimination task, pain perception is decreased in comparison to a similar task involving the discrimination of a painful heat stimulation (Bushnell et al., 1999). Similar findings have also been observed when instructing participants to direct their attention on or away from painful stimulation (Ladouceur et al., 2012a). When participants are exposed to pictures of different emotional valence (pleasant, neutral or unpleasant), pain perception and the spinal nociceptive flexion reflex (RIII-reflex) are also modulated (Rhudy et al., 2005, Roy et al., 2009). In addition, expectation of decreases or increases in perceived pain can alter RIII-reflex amplitude, pain ratings and somatosensory evoked potentials (Goffaux et al., 2007). Since the RIII-reflex amplitude is sensitive to descending modulation of spinal nociceptive transmission (Sandrini et al., 2005) voluntary control of RIII-reflex amplitude using biofeedback may therefore be an

effective tool to improve control over pain perception. Indeed, voluntary activation of descending modulatory processes may allow one to alter nociceptive transmission in the spinal cord. This modulation may in turn decrease ascending nociceptive signals and consequently, pain perception. This would be especially relevant for patients affected by various chronic pain conditions, in which a deficit in descending modulation processes has been observed. For instance, patients with irritable bowel syndrome show altered spinal modulation, as indexed by changes in RIII-reflex amplitude, during heterotopic noxious counter-stimulation (Coffin et al., 2004, Piche et al., 2011). Similarly, some studies indicate that pain modulation processes, including the modulation of RIII-reflex amplitude, is altered in patients with fibromyalgia (Kosek and Hansson, 1997, Lautenbacher and Rollman, 1997, Julien et al., 2005). Therefore, the enhancement of descending modulation, using biofeedback, may prove to be useful as a pain management approach for these patients.

The aim of the present study was to assess whether RIII-biofeedback training could be effective in increasing or decreasing RIII-reflex amplitude and whether this modulation would result in corresponding changes in pain perception in healthy volunteers. In order to determine specific changes induced by biofeedback, the modulation of RIII-reflex amplitude and pain ratings was compared in three groups, including a valid biofeedback group receiving a visual signal corresponding to RIII-reflex amplitude, a sham biofeedback group receiving a similar but randomly fluctuating feedback signal, and a control group receiving no feedback. We hypothesized that valid biofeedback training would enable participants to control RIII-reflex amplitude. We also assessed whether this ability to modulate RIII-reflex amplitude would result in pain modulation, consistent with the activation of descending modulatory

processes affecting spinal processing and ascending nociceptive signals transmitted to the brain.

2. METHODS

2.1 Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of *Université de Montréal*. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation of \$15/hr for their travel expenses, time and commitment. The study consisted of one 90- min session, which included the determination of threshold (RIII-reflex) and the modulation of pain and RIII-reflex amplitude by biofeedback.

2.2 Study participants

Fifty-seven healthy volunteers were recruited by advertisement on the campus of *Université de Montréal*. Participants were selected between 18 and 30 years old, had no history of chronic pain, acute or chronic illness, or psychiatric or neurological disorder, and did not take any medication before the experiment. Eleven subjects were excluded because stimuli were reported as either too painful (n=5) or not at all painful (n=1), or because of technical failures (n=5). Therefore, 46 subjects were included for all analyses (13 men and 33 women; range 18-30; mean \pm SD: 21.6 \pm 3.1).

2.3 Experimental design

This study relied on a mixed design to examine the effects of biofeedback on RIII-reflex amplitude and acute shock-pain. Subjects were assigned to three groups, matched for age and gender, by a research assistant who was blind to the experimental condition: Biofeedback (n=16), Sham Biofeedback (n=15) and Control (n=15). The effects of biofeedback were assessed by comparing the biofeedback group with the control group (no feedback). The Biofeedback group was also compared with the Sham biofeedback group to control for non-specific effects associated with the presentation of a visual feedback. The experimental design also included a within-subject factor comparing two blocks involving instructions to increase or decrease RIII-reflex amplitude relative to a resting baseline.

2.4 Painful electrical stimulation

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with a custom-made isolated constant-current stimulator triggered by a train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by a computer using E-Prime2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromaleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined using the staircase method (Willer, 1977), which included 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA, reaching a level clearly above threshold but below individual pain tolerance. Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. Threshold was defined as the intensity producing a clear response in at least 50% of trials (Piche et al., 2011). The

intensity of stimulation was then adjusted individually at 120% of the RIII reflex threshold and remained constant for the remaining of the first series. RIII-reflex threshold was determined again before the second series (see below) to ensure that intensity remained at 120% of RIII-reflex threshold.

2.5) RIII-reflex measure and analyses

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). The signal was amplified 5,000 times, band pass filtered (100-500 Hz), sampled at 1,000 Hz (Biopac Systems, Inc.), and stored on a personal computer for off-line analyses. The raw EMG recordings were transformed using the root-mean-square (10-ms window) and the resulting signal was used to quantify the amplitude of the RIII-reflex to each shock by extracting the integral value of a 90-ms window beginning 70-90 ms after shock-onset based on the individual latency observed in pre-experimental trials. Individual responses were examined systematically to insure that the selected window did not include an RII component (no evidence of RII response was observed in this study). This amplitude was normalized as z-scores for each series involving the three conditions (baseline, increased and decreased responses). For group analyses, the individual mean of 20 z-normalized responses in each block was calculated to compare experimental conditions. Results are reported in T-score (i.e. converted linearly to a mean = 50 and SD = 10) to facilitate the comparison with pain ratings.

2.6 Biofeedback procedures

The valid biofeedback signal consisted in the integral of the root-mean square of the EMG activity measured within a 90ms window starting 70-90ms after each shock (see below). This signal was sent to a computer that used E-Prime to perform the on-line scaling and generate visual feedback, which was displayed about 500 ms after the response and remained on the screen until the beginning of the next trial. The median value of baseline responses was calculated across 20 baseline trials to calibrate the scale of the visual feedback. The responses were linearly converted to a 28-level color-coded scale (see Figure 1B), ranging from 0 to 2 times the baseline median value. Pilot validation experiments and independent off-line analyses of the EMG signal confirmed that the amplitude of the biofeedback signal adequately reflected RIII-reflex amplitude, confirming the accuracy of the biofeedback signal.

At the beginning of the experiment, biofeedback instructions were given to participants. Different strategies were proposed in order to help modulate RIII-reflex amplitude but participants were free to use any other strategy that they found useful. At the end of the experiment, they were asked to report what strategy was used. The proposed strategies included: 1) attention directed to or away from the painful stimulus 2) modulation of breathing frequency 3) mental imagery (imagine themselves in a calm and secure environment or in a stressful and fearful situation) and 4) reappraisal (positive or negative) of the threat value of the stimulus.

2.7 Pain ratings

Pain intensity and unpleasantness were rated verbally using a numerical scale (NRS) ranging from 0 (“no pain or no unpleasantness”) to 100 (“worst pain imaginable or most

unpleasant sensation imaginable”).) The distinction between pain intensity and unpleasantness was explained using standard instructions and separate visual-numerical analog scales (Price et al., 1983, Rainville et al., 1992, Rainville et al., 1999).

2.8 Experimental paradigm

Participants lay comfortably in a supine position with knee flexion at approximately 120°. As shown in Figure 1B, two experimental series were performed in each subject, starting with RIII-threshold assessment (see above), and followed by 66 electrical stimuli delivered with a constant inter-stimulus interval of 10 s (0.1Hz) to reduce uncertainty and facilitate the implementation of self-regulatory processes. The stimuli were given in three successive blocks: baseline (n=22), RIII increase (n=22) and RIII decrease (n=22). Baseline was always the first condition of the paradigm, to allow for the individual calibration of the visual output as described above, but the order of RIII inhibition and facilitation conditions was counterbalanced between subjects. The first 2 stimuli of each block were discarded to avoid contamination of mean responses by extreme values (i.e. in some cases, the first 2 shocks evoked a larger response). During the RIII inhibition and facilitation blocks, participants were instructed to try to decrease and increase RIII-reflex amplitude, respectively. They were asked simply to rest in the baseline blocks. All participants were given the same instructions. However, the control group received no feedback, while the two other groups received valid biofeedback or sham biofeedback and were told that the magnitude of the visual signal reflected the amplitude of their response and could be used to improve their ability to regulate their responses. The sham biofeedback corresponded to the random presentation of

the visual signal of the matched-subject from the valid biofeedback group. At the end of each block, participants were asked to rate pain intensity and unpleasantness felt during that block.

2.9 Statistical analyses

Results are expressed as mean \pm SD (or SEM in Figures) or as T-score (RIII-amplitude). The data were analyzed by SPSS with significance thresholds set to $p < 0.05$ (2-tailed). RIII-reflex and pain intensity and unpleasantness modulation within session and between groups was assessed using a mixed model ANOVA with BLOCK as a within-subject factor (3 levels: baseline, inhibition and facilitation) and GROUP as a between-subject factor (3 levels: biofeedback, sham and control). An initial ANOVA model was tested including the two SERIES as an additional within-subject factor, but no effect of, or interaction with, this factor was found so this factor was ignored in the results reported. Planned contrasts were used to test a priori hypotheses and decompose significant main effects and interactions. In order to simplify the decomposition of the interaction term, we calculated the percent change from baseline for both the facilitation and inhibition condition and compared these across groups (Tukey). Sphericity was verified and confirmed in all tests reported. Effect sizes are reported based on eta-squared and Cohen's-d (Cohen, 1977).

3. RESULTS

Participant characteristics are described in Table 1, including all the strategies reported to modulate RIII-reflex amplitude. The most common strategies were attention toward, or away from, the painful stimulus and focus of attention on breathing. Mental imagery was also used frequently especially in the sham biofeedback group.

3.1 RIII-reflex modulation

A representative individual example of RIII-reflex modulation is shown in Figure 2A. RIII-reflex amplitude was modulated during the inhibition and the facilitation conditions. As for group analyses, mean RIII-reflex amplitude was compared between blocks across groups using a mixed model ANOVA, as reported in Table 2. There was a significant main effect of BLOCK but no main effect of GROUP. No interaction reached significance. Planned contrasts to decompose the significant main effect of BLOCK revealed that RIII-reflex amplitude was significantly modulated in both the inhibition and the facilitation condition compared to baseline. This confirms the significant modulation of the RIII responses across both facilitation and inhibition conditions, but indicates that the presence or validity of the biofeedback signal did not improve these effects significantly.

3.2 Pain intensity modulation

Pain intensity ratings were compared between blocks and across groups using a mixed model ANOVA. There was a significant main effect of BLOCK but no main effect of GROUP. In addition, there was a significant interaction between those factors. The effect of biofeedback on pain intensity across groups is shown in Table 2.

In order to simplify the decomposition of the interaction term, we calculated the percent change from baseline for both the facilitation and inhibition condition and compared these across groups with a one-way ANOVA. For the percent change in modulation during the inhibition, there was a main effect of GROUP ($F(2,45)=3.27$, $p<0.05$). Pairwise comparison

indicated that, there was no difference in the inhibition condition between biofeedback and sham group ($p=0.14$) or control group ($p=0.85$). However, the sham group showed greater inhibition when compared to the control group ($p<0.05$). For the facilitation condition, there was no difference between the biofeedback group and the control group ($p=0.68$), but the biofeedback group ($p<0.01$) and the control group ($p<0.01$) were different from the sham group, due to a lack of increase in pain intensity in the sham condition. Globally, these results indicate that the valid biofeedback signal did not produce greater pain intensity reduction suggesting that instructions alone were sufficient to induce analgesic effect on pain intensity. As for the facilitation condition, biofeedback group and control group showed greater modulation compared to sham biofeedback suggesting that the false feedback might have reduced the subjects' capacity to increase pain intensity.

3.3 Pain unpleasantness modulation

Pain unpleasantness ratings were compared between BLOCKS across GROUPS using a mixed model ANOVA (see Table 2). There was a significant main effect of BLOCK but the main effect of GROUP did not reach significance. There was no significant BLOCK X GROUP interaction.

Planned contrasts comparing blocks revealed that pain unpleasantness was significantly modulated in the expected direction in the inhibition condition, but not in the facilitation condition, compared to baseline. These results confirm a reduction of unpleasantness during the inhibition condition, but again this effect seems to be independent of the validity of the biofeedback signal.

3.4. Changes relative to baseline and effect sizes

Given the non-significant effect of the biofeedback signal on most dependent variables, we further examined the standardized effect sizes and the magnitude of the group difference based on the mean % change relative to baseline. These results are reported separately for the inhibition and facilitation condition, for the contrast of the biofeedback group with the control and the sham biofeedback, and for the RIII, pain intensity and pain unpleasantness, as described in Table 3.

During the inhibition condition, the RIII modulation in the biofeedback group showed a large effect size ($d > .80$) in the contrast with the control group and only a small effect size ($d > .20$) in the contrast with the sham biofeedback. This implies that the absence of a significant superiority of the biofeedback group in RIII inhibition in the ANOVA (see above and Figure 2B) may be due to the small sample size. Based on the comparison of % difference across all contrasts and measures (Table 3), this is the response that might benefit the most from the valid biofeedback signal. However, the mean % improvement in RIII inhibition relative to the sham group was relatively small (-8.4%), suggesting that this effect may be considered modest in amplitude.

A similar group comparison was performed to assess the magnitude of the putative effects of biofeedback on pain intensity and unpleasantness (Table 3). For both measures, the biofeedback group showed a larger modulatory effect than the control group with Cohen's d in the range of moderate effect sizes. However, the amplitude of the effects indicates a very small mean reduction in pain (<4 units on the 0-100 pain rating scales). Moreover, the comparison between the biofeedback and the sham groups indicates a larger reduction of pain

intensity and unpleasantness in the sham group (also see Figure 2). These results imply that the very small reduction in pain observed in the biofeedback condition may be independent from the validity of the biofeedback signal.

During the facilitation condition, the modulation of the RIII in the biofeedback group was almost identical to the control and sham groups (Table 3). Contrary to the hypotheses, the control group showed a slightly better facilitation of pain intensity and unpleasantness than the biofeedback group. Nevertheless, the comparison between biofeedback and sham group revealed a small effect in favor of the biofeedback condition on both pain intensity and unpleasantness (overall 6 points on the pain rating scales; see Table 3). However, although the biofeedback was superior to the sham, this effect was partly due to a *decrease* in pain in the sham group (see Fig. 2). The net increase in pain in the biofeedback group during facilitation condition relative to the corresponding baseline was only +3 points on the pain intensity and unpleasantness scales (Table 2).

4. DISCUSSION

In the present study, we investigated the modulation of experimental pain by biofeedback using a visual feedback of RIII-reflex amplitude. The novel finding of this study is that RIII-reflex amplitude could be modulated voluntarily using various strategies. Indeed, results indicate that participants in all three groups could gain control over RIII-reflex, pain intensity and pain unpleasantness. However, results were not significantly different between groups for RIII-reflex amplitude, suggesting that a valid feedback signal did not contribute much to the subjects' capacity to modulate their responses. In contrast, the biofeedback group

reported a greater modulation of pain intensity compared to the sham biofeedback group. However the relative magnitude of this effect may be considered negligible. Finally, the three groups reported comparable reductions in unpleasantness during RIII inhibition. Together, these results indicate that RIII-reflex amplitude and pain perception can be modulated voluntarily by various self-directed psychological strategies but the visual feedback of spinal nociceptive transmission may not provide an effective means to improve this ability.

4.1 Voluntary control of RIII-reflex amplitude

This study shows that RIII-reflex amplitude can be modulated voluntarily using various strategies. For some participants, the RIII-reflex was almost completely abolished during the inhibition condition (see Figure 2A). This is in contrast to a previous study by Kiernan et al. showing that voluntary suppression of the RIII-reflex is ineffective to alter its amplitude (Kiernan et al., 1995). However, contrary to that previous study, we provided subjects with a list of potential strategies and our stimulation sequence was regular and predictable in order to facilitate the implementation of effective self-control strategies. In the present study, participants were proposed four different strategies that they could use freely, in addition to any other personal strategy they may find useful (see Table 1). Accordingly, a neurofeedback study using real-time fMRI reported that participants could gain control over nociceptive brain processes in a relatively short training period after being given strategies, but not by trial and error alone (deCharms et al., 2005).

It should be noted that the present study was not designed to assess the relative contribution or efficacy of various psychological processes to spinal and supra-spinal modulation but the post-experimental reports provided some information on the strategies

used by the subjects. All strategies reported involved attention processes, and some also involved emotional regulation. These processes are known to affect pain and descending pain modulation mechanisms to various degrees (Bathien, 1969, 1971, Bathien and Morin, 1971, 1972, Willer et al., 1979, Rhudy et al., 2005, Sandrini et al., 2005, Rhudy et al., 2006, Roy et al., 2011). A recent study demonstrated that directing attention towards the unpleasantness of pain is sufficient to increase the RIII while attending to a competing innocuous stimulus applied at a different location decreases it (Ruscheweyh et al., 2011). However, this study also showed that distraction by mental imagery and pleasant music may be insufficient to inhibit the RIII response (also see (Roy et al., 2012). This further emphasize the need for more refined comparative analyses of the psychological interventions that might be more effective in activating cerebro-spinal processes involved in pain modulation.

Contrary to our hypothesis, valid biofeedback did not contribute much to the ability to modulate RIII-reflex amplitude. Indeed, all groups demonstrated comparable control over RIII reflex suggesting a strong effect of strategies. However, the comparison between the control group and the feedback groups (biofeedback and sham) indicates that visual feedback tended to increase the capacity of subjects to modulate spinal nociceptive processes. Since this tendency is only present in the inhibition condition, it may be attributable, in part, to distraction induced by the visual feedback. However, this seems inconsistent with previous results obtained in our laboratory suggesting that visual distraction by passive viewing of neutral images enhances RIII responses (Roy et al., 2011). Alternatively, the perception of control is another potential modulator of pain (Vallerand et al., 2007). It is possible that biofeedback signals, be it valid or invalid, might increase the subject's perception of control

over pain by giving an objective and concrete measure on which participants can rely to gauge the effect of their strategy.

The fact that all three groups gained control over spinal nociception has several implications for studies using the RIII-reflex. In an experimental paradigm involving attention and emotion in which RIII-reflex amplitude is expected to increase or decrease, voluntary strategies not explicitly related to the experimental paradigm may contribute to enhance or attenuate the effects of experimental manipulations. This may be particularly important in studies examining between-subject effects or assessing clinical populations that may vary in perceived control or preferred strategies.

4.2 Effect of biofeedback on shock-pain

Because voluntary strategies were effective in modulating spinal nociception, it was expected that participants should also report changes in pain perception. Indeed, a larger RIII-reflex amplitude is usually associated with higher pain intensity [13], although some dissociations have been observed (Danziger et al., 1998, Bouhassira et al., 2003, Piche et al., 2009). In the present study, pain intensity was significantly modulated by voluntary strategies to increase or decrease the RIII response. In addition, some of these effects were statistically different in the biofeedback and control groups in comparison to the sham biofeedback group. However, it should be emphasized that the specific effect of biofeedback relative to the sham biofeedback on pain intensity did not support the expected superiority of valid biofeedback. Indeed, based on the results reported in Table 2, the inhibition conditions produced a mean decrease in pain intensity of 5.3 rating units (0-100 scale) in the biofeedback group and by 5.7 units in the sham biofeedback group. In this same condition, pain unpleasantness decreased by

6.75 units in the biofeedback group and by 7.9 units in sham group. These effects indicate that the self-regulation strategies were sufficient to modulate pain independently from the validity of the biofeedback signal.

The biofeedback condition generally produced more robust effects on RIII-reflex amplitude than pain intensity and unpleasantness. This difference may reflect task effects on spinal processes that are partly independent from the transmission of nociceptive signals to higher-order brain centers involved in pain perception. The modulation of the RIII could involve sensory-motor processes unrelated to pain, including the regulation of spinal motoneuron excitability. Nevertheless, the current study does suggest some reduction in pain by self-directed strategies. Part of the effects on pain may be related to cerebro-spinal effects and/or to changes in cortical responses induced by the subjects' psychological strategies and independent from descending inhibitory control systems.

4.3 Study limitations and future directions

One limitation of this study is inherent to the feedback of spinal nociception. To date, RIII-reflex is the most reliable index of spinal nociceptive transmission in humans. Using this measure, participants can only receive intermittent feedback iteratively following each response; the RIII-reflex is an evoked response and cannot be induced and monitored continuously. This may decrease the effect of biofeedback in comparison to other methods providing continuous monitoring (e.g. continuous EMG for tension headache (Schoenen, 2000)). For instance, a brain imaging study using real-time fMRI was able to provide ongoing feedback of nociceptive brain activity in response heat pain stimuli sustained for several seconds, possibly allowing participants to perceive the effect of pain modulation strategies

more easily. The intermittent feedback and iterative approach used in the present study may have contributed to the absence of a biofeedback effect. With continuous biofeedback, participants can constantly try to modify thoughts and strategies linked to the aimed modulation.

Another limitation concerns the timing of the biofeedback. Due to characteristics of the RIII-reflex and calculation, it was not possible to provide the biofeedback in real-time. It may be more difficult to relate the feedback with a specific strategy that took place slightly before. However, it is important to mention that the feedback was presented only 500 ms after the event and remained on the screen until the next trial. This is much shorter than the delay imposed by the hemodynamic response and the processing of the signal in real-time fMRI which did demonstrate an advantage of the real biofeedback condition (delay of about 9sec in de Charms et al., 2005). This implies that continuity of the biofeedback signal may be more important than providing instantaneous feedback.

In spite of these limitations, RIII-reflex remains a simple electrophysiological measure that is accessible and inexpensive. Although the effects of valid biofeedback were relatively modest in size and did not produce significantly greater inhibitory effects compared to control conditions, we nevertheless submit that this approach may prove to be useful in other conditions. Future experiments should investigate whether training with this protocol may help reduce the magnitude of pain-related sensory phenomena, such as temporal summation, which have been associated with spinal sensitization and may contribute to some chronic pain conditions. In view of the present findings, comparative studies on the effects various self-directed strategies employed across all three groups are also indicated.

5. CONCLUSION

This study shows that visual biofeedback using an index of spinal nociceptive transmission can be effective in modulating nociceptive responses. However, this modulation did not result in a significantly greater modulation of pain perception, suggesting more important effects of the self-directed strategies over biofeedback itself. Nevertheless, the present results do support the possibility that descending pain modulation mechanisms may be activated voluntarily. This could lead to an effective approach for pain management in patients with chronic pain syndromes thought to involve a reduction in the efficacy of descending inhibitory systems or associated with spinal sensitization.

ABBREVIATIONS

EMG: electromyography; RIII-reflex: nociceptive flexion reflex; NRS: numerical rating scale

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Leo Tenbokum and Olivier Piché for technical assistance in developing the biofeedback procedure in E-Prime. This study was funded by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) held by Pierre Rainville. Marianne Arsenault was supported by “Fonds de la recherche en santé du Québec” (FRSQ) and CIHR.

Tableau 2.1 1

Group	Age mean \pm SD	Strategies (number of participants)						
		attention	mental imagery	breathing	relaxation	anticipation	reappraisal	
Controls	22.8 \pm 3.6	14	5	9	4	6	2	
Sham biofeedback	21.1 \pm 2.2	12	10	10	2	6	2	
Biofeedback	21.1 \pm 3.3	13	2	12	4	8	3	

Tableau 2.1 2

Table 2. RIII and pain ratings

	Baseline		Inhibition		Facilitation		Statistics	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	main effects and interaction	contrasts between blocks
RIII (T-Score)								
Control	50,44	6,43	45,36 **	5,44	54,18 *	6,43	No significant effect of group	Inhibition vs Baseline
Sham	51,91	4,86	42,97 **	4,53	55,11 *	5,48	Main effect of block	F(1,43)=52.11, p<0.01, n ² =0.55
Biofeedback	52,32	4,68	40,93 **	1,98	56,74 *	4,28	F(2,86)=47.57, p<0.001, n ² =0.54	Facilitation vs Baseline
							No significant interaction	F(1,43)=6.7, p<0.05, n ² =0.13
Intensity								
Control	39,07	19,61	37,63 **	18,65	43,23 #	18,61	No significant effect of group	Inhibition vs Baseline
Sham	31,60	16,31	25,87 **	16,28	28,8 #	15,76	Main effect of block	F(1,43)=22.18, p<0.01, n ² =0.34
Biofeedback	40,34	20,27	35,08 **	21,81	43,81 #	20,97	F(2,86)=22.7, p<0.001, n ² =0.36	Facilitation vs Baseline
							Interaction block X group ¹	F(1,43)=4.69, p<0.05, n ² =0.1
							F(2,43)=4.1, p<0.001, n ² = 0.16	
Unpleasantness								
Control	43,40	21,30	39,03 *	20,01	47,10	20,10	No significant effect of group	Inhibition vs Baseline
Sham	32,30	15,85	24,43 *	15,35	29,07	16,11	Main effect of block	F(1,43)=27.9, p<0.01, n ² =0.39
Biofeedback	43,25	20,35	36,5 *	21,66	46,03	21,15	F(2,86)=20.2, p<0.001, n ² =0.33	Facilitation vs Baseline
							No significant interaction	F(1,43)=0.8, p=0.37

** Statistically different (p<0.01) from baseline, * (p<0.05)
 # Statistically different (p<0.01) from baseline, # (p<0.05) but these effects are moderated by interaction.
 1. Note that the interaction term is decomposed using % changes from baseline (see text and Table 3) to clarify if the changes induced by the biofeedback differed from those induced by the sham and control conditions.

Table 3. Effect size

Contrast ¹	Variable	mean difference ²	mean % difference	confidence interval	Cohen's D	
Biofeedback minus Control	RIII Intensity	-6,3	-21,6	-40,0	-3,2	-0,86
	Unpleasantness	-3,8	-12,2	-1,3	25,7	-0,66
Biofeedback minus Sham	RIII Intensity	-2,5	-8,4	-7,5	24,3	-0,39
	Unpleasantness	0,5	3,4	-10,7	17,3	0,18
Biofeedback minus Control	RIII Intensity	1,1	6,1	-11,1	23,3	0,26
	Unpleasantness	0,7	0,9	-32,0	33,8	0,02
Biofeedback minus Sham	RIII Intensity	-0,7	-4,8	-7,5	16,9	-0,28
	Unpleasantness	-0,9	-6,9	-12,9	26,9	-0,25
Facilitation	RIII Intensity	1,2	1,1	-21,9	24,0	0,03
	Unpleasantness	6,3	17,7	6,2	29,5	1,13
Inhibition	RIII Intensity	6,0	16,9	-1,1	34,7	0,69
	Unpleasantness					

1. Contrast between groups on the change relative to baseline (also see Figure 2)
2. Mean raw score difference between group except for RIII expressed in T-score (negative values in the inhibition condition reflect larger decrease in the biofeedback group, positive values in the facilitation condition reflect larger increase in the biofeedback group)

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Experimental paradigm.

A) Description of groups. B) Two representative examples of a rectified EMG trace showing the RIII-reflex (the gray area represents the window between 90ms and 180ms post stimulation). The two insets show the valid biofeedback signals reflecting the integral of the rectified RIII for each of the two responses shown. Note that the signal at the beginning of the EMG trace (0-30ms) is a stimulus-artifact. C) Within-subject conditions and procedure: After RIII-threshold assessment, series of 132 electrical stimuli (black lines) were delivered with an inter-stimulus interval of 10 s. Shocks were distributed equally in six blocks, including baseline, inhibition and facilitation conditions. All participants were given the same instructions to attempt a self-regulation of their response in the inhibition and facilitation blocks, the order of which was counterbalanced between subjects. The control group received no feedback, while the two other groups received biofeedback or sham biofeedback (dark gray blocks) using the visual display shown in B. Threshold determination was performed again before the last three blocks. Pain intensity and unpleasantness were rated at the end of each block using numerical rating scales (NRS).

Figure 2: Modulation of RIII-reflex amplitude and pain ratings.

Representative example of RIII-reflex modulation across conditions in a single subject. Each vertical bar represents the amplitude of a single RIII-reflex across the Baseline, Inhibition and Facilitation conditions. The other three histograms reflect the percent modulation relative to baseline (dotted line) of RIII-reflex responses (A), pain intensity (B), and pain unpleasantness (C) across the three groups. In addition to the significant main effect of condition found in

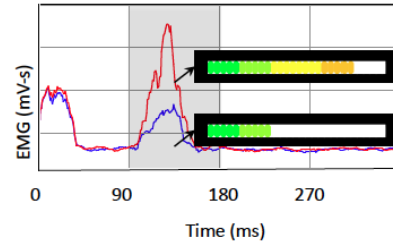
each of the three measures (see Table 2), significant group differences were found in pain intensity as reported in C (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Figure 2.1 1

A. Between-subject factor (Group)

1. Biofeedback group (valid biofeedback)
2. Sham group (random feedback)
3. Control group (no feedback)

B. RIII-response and visual feedback display



C. Within-subject conditions and procedure

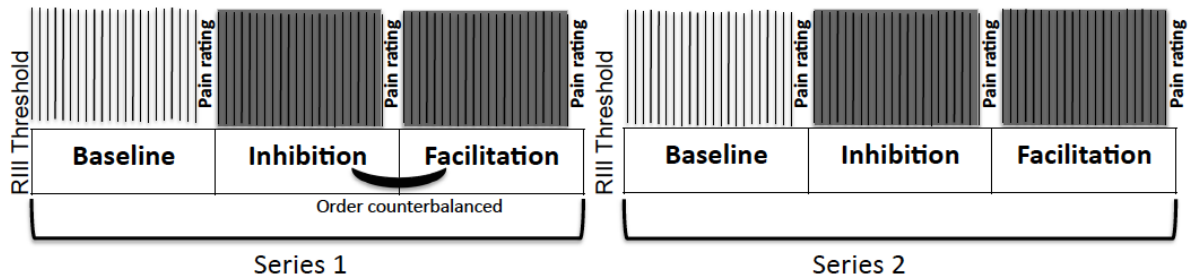
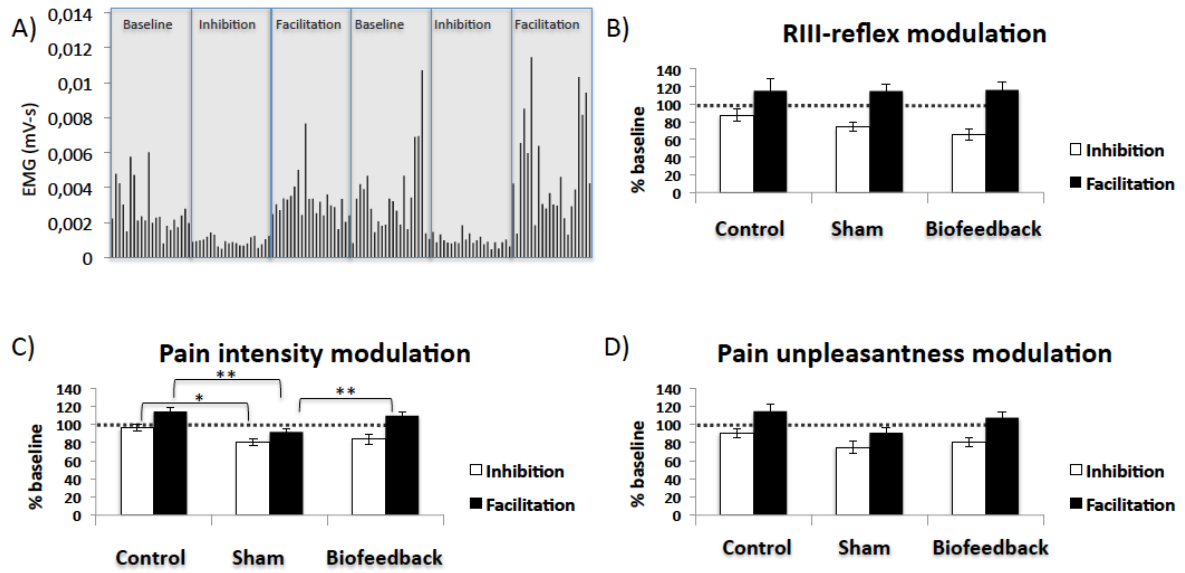


Figure 2.1 2



References

- Bathien N (1969) [Effects of attention tests of different levels on spinal reflexes in humans]. *Journal de physiologie* 61 Suppl 2:209.
- Bathien N (1971) [Human spinal reflexes and attention levels]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 30:32-37.
- Bathien N, Morin C (1971) [Study of human spinal reflexes during selective attention tests]. *Journal de physiologie* 63:5A-6A.
- Bathien N, Morin C (1972) [Comparing variations of spinal reflexes during intensive and selective attention (author's transl)]. *Physiology & behavior* 9:533-538.
- Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F (2003) Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain : a journal of neurology* 126:1068-1078.
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B (1999) Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:7705-7709.
- Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM, Barbe L, Jian R (2004) Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 53:1465-1470.
- Cohen J (1977) *Power analysis for the behavioral science*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, inc.
- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ (2002) Volitional control of autonomic arousal: a functional magnetic resonance study. *NeuroImage* 16:909-919.
- Danziger N, Fournier E, Bouhassira D, Michaud D, De Broucker T, Santarcangelo E, Carli G, Chertock L, Willer JC (1998) Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain* 75:85-92.
- deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, Gabrieli JD, Mackey SC (2005) Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:18626-18631.

- Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S (2007) Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain* 130:137-143.
- Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM (2007) A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied psychophysiology and biofeedback* 32:1-10.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114:295-302.
- Kiernan BD, Dane JR, Phillips LH, Price DD (1995) Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain* 60:39-47.
- Kosek E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70:41-51.
- Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piche M (2012) Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*.
- Lautenbacher S, Rollman GB (1997) Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical journal of pain* 13:189-196.
- Piche M, Arsenault M, Rainville P (2009) Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:14236-14246.
- Piche M, Bouin M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P (2011) Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 195:166-175.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B (1983) The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17:45-56.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH (1999) Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82:159-171.
- Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH (1992) A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory & motor research* 9:265-277.

- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P (2005) Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42:579-587.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL (2006) Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126:221-233.
- Roy M, Lebuis A, Hugueville L, Peretz I, Rainville P (2012) Spinal modulation of nociception by music. *Eur J Pain* 16:870-877.
- Roy M, Lebuis A, Peretz I, Rainville P (2011) The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain* 15:641 e641-610.
- Roy M, Piche M, Chen JI, Peretz I, Rainville P (2009) Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:20900-20905.
- Ruscheweyh R, Kreusch A, Albers C, Sommer J, Marziniak M (2011) The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain* 152:2662-2671.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC (2005) The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology* 77:353-395.
- Schoenen J (2000) [Treatment of tension headache]. *Revue neurologique* 156 Suppl 4:4S87-92.
- Vallerand AH, Saunders MM, Anthony M (2007) Perceptions of control over pain by patients with cancer and their caregivers. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 8:55-63.
- Willer JC (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3:69-80.
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D (1979) Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain research* 179:61-68.

Contribution de l'étudiante et des auteurs de l'article : « Pain modulation induced by respiration: phase and frequency effects ».

Contribution de Marianne Arsenault: idée de l'étude, conception méthodologique, expérimentation, extraction de données, analyses statistiques, conception des graphiques, rédaction de l'article.

Contribution d'Alexandra Ladouceur : recrutement des participants, expérimentation, extraction des données de potentiels évoqués et conception du graphique de potentiels évoqués.

Contribution d'Alexandre Lehmann : expertise en potentiels évoqués, extraction des données de potentiels évoqués et conception du graphique.

Contribution de Pierre Rainville : conception méthodologique, analyses statistiques, rédaction et révision de l'article.

Contribution de Mathieu Piché : idée de l'étude, conception méthodologique, analyses statistiques, conception des graphiques, rédaction et révision de l'article.

Mentionnons que l'étude a été menée dans le laboratoire de neurophysiologie de la douleur de Mathieu Piché à l'Université du Québec à Trois-Rivières. Mathieu Piché a assuré, en collaboration avec Pierre Rainville, la direction de l'étudiante pour ce projet, c'est pourquoi il est auteur senior sur cet article. L'article a été soumis à Neuroscience en mai 2013, nous attendons leur décision.

CHAPITRE 3- Article 2

Pain modulation induced by respiration: phase and frequency effects.

Marianne Arsenault^{1,4-5-6}, Alexandra Ladouceur^{2-4,5,6}, Alexandre Lehmann^{1,5-6} Pierre Rainville³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ and Mathieu Piché^{2-4-5*}

¹*Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4*

²*Département de Chiropratique, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC,*

Canada G9A 5H7; ³Département de Stomatologie, ⁴Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC), ⁵Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), ⁶Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4

***Corresponding author:**

Mathieu Piché DC, PhD

Associate Professor

Department of chiropractic

Université du Québec à Trois-Rivières

3351 Boul. Des Forges

C.P 500, Trois-Rivières, Québec

Canada G9A 5H7

Tél: [REDACTED]

Fax: [REDACTED]

[REDACTED]

Key words: pain, breathing, analgesia, RIII-reflex, autonomic, somatosensory evoked-potentials.

ABSTRACT

The voluntary control of respiration is used as a common means to regulate pain and emotions and is fundamental to various relaxation and meditation techniques. The aim of the present study was to examine how breathing frequency and phase affect pain perception, spinal nociceptive activity (RIII-reflex) and brain activity (scalp somatosensory evoked-potentials - SEP's). In 20 healthy volunteers, painful electric shocks individually adjusted to 120% of the RIII-reflex threshold were delivered to the sural nerve near the end of inspiration or expiration phases, during three cued-breathing conditions: 1) Slow breathing (0.1Hz) with slow (4s) inspiration (0.1Hz-SlowIns), 2) Slow breathing (0.1Hz) with fast (2s) inspiration (0.1Hz-FastIns), and 3) Normal breathing (0.2Hz) with fast (2s) inspiration (0.2Hz). Pain ratings were not affected by breathing patterns ($p=0.3$), but were significantly lower during inspiration compared with expiration ($p=0.02$). This phase effect was also observed on the N100 component of SEP's, but only in the 0.1Hz-FastIns condition ($p=0.03$). In contrast, RIII-reflex amplitude was greater during inspiration compared with expiration ($p=0.02$). It was also decreased in the 0.1Hz-SlowIns compared with the 0.2Hz condition ($p=0.01$). Slow breathing also increased the amplitude of respiratory sinus arrhythmia, although these changes were not significantly associated with changes in pain responses. In conclusion, this study shows that pain and pain-related brain activity may be reduced during inspiration but these changes are dissociated from spinal nociceptive transmission. The small amplitude of these effects suggests that factors other than respiration contribute to the analgesic effects of relaxation and meditation techniques.

RÉSUMÉ

Le contrôle volontaire de la respiration est un moyen commun utilisé pour réguler la douleur et les émotions et un élément clé de plusieurs techniques de méditation et de relaxation. Le but de la présente étude était d'examiner comment la fréquence et la phase respiratoire affectent la perception de la douleur, l'activité nociceptive spinale (réflexe RIII) et l'activité cérébrale (potentiel évoqué somesthésique SEP). Chez 20 sujets sains, des stimulations électriques du nerf sural (ajustées individuellement à 120% du seuil du réflexe RIII) ont été données en phase inspiratoire et expiratoire durant trois patrons de respiration: 1) respiration lente (0,1Hz) avec inspiration lente (4 sec), 2) respiration lente (0,1Hz) avec inspiration rapide (2 sec), et 3) respiration à 0,2Hz avec inspiration rapide (2 sec). Les évaluations de douleur n'étaient pas affectées par le patron respiratoire ($p=0,3$), mais étaient significativement plus basses durant l'inspiration comparativement à l'expiration ($p=0,02$). Cet effet de phase était aussi observé sur le potentiel évoqué N100, mais seulement durant la condition de 0,1Hz avec inspiration de 2 secondes ($p=0,03$). En contraste, l'amplitude du réflexe RIII était plus grande durant l'inspiration comparativement à l'expiration ($p=0,02$). L'amplitude du RIII était aussi diminuée durant la condition de 0,1Hz avec inspiration de 4 secondes comparativement à la condition de respiration à 0,2Hz ($p=0,01$). La respiration lente augmente l'amplitude de l'arythmie sinusale respiratoire, mais ces changements n'étaient pas significativement associés à ceux des évaluations de douleur. En conclusion, cette étude montre que la douleur et l'activité cérébrale associée à la douleur peuvent être réduites durant l'inspiration, mais que ces changements sont dissociés de la nociception spinale. L'amplitude très modeste des effets suggère que ce sont d'autres facteurs que la respiration qui contribuent aux effets analgésiques retrouvés dans la méditation et la relaxation.

1. INTRODUCTION

Breathing techniques are key components of yoga, meditation and relaxation practices that are well known to reduce anxiety and improve well-being (Grossman et al., 2004, Brown and Gerbarg, 2005b, Iglesias et al., 2012). For instance, slow breathing with focussed attention on respiration is used in many interventions aiming at inducing a relaxation state (Miller and Perry, 1990), including meditation (Lee et al., 2007). Deep and slow breathing techniques are also used in the treatment of many conditions such as stress, anxiety, panic disorder and depression (Brown and Gerbarg, 2005a, Kim and Kim, 2005, Meuret et al., 2010). Many of these techniques have also been used with some success to improve pain management (Bertisch et al., 2009) and in a variety of clinical situations associated with acute pain such as labor (Adams and Bianchi, 2008) or injections in children (Peretz and Gluck, 1999). Interestingly, it has been suggested that part of the analgesic effects of meditation may be related to changes in respiration (Grant and Rainville, 2009). In that study, experienced Zen meditators had lower pain sensitivity and reported analgesic effects during mindfulness states. However, although these effects likely involve self-regulatory skills related to the concepts of mindfulness, correlation analyses also revealed that they may reflect basic physiological mechanisms related to changes in respiration. Nevertheless, the exact psychological and physiological mechanisms by which the voluntary control of respiration can modulate pain perception are still unclear.

Respiration phase and frequency affect cardiac function. Because cardiovascular changes may affect nociceptive processing, respiration may thus contribute to decreased pain through some of these processes, including descending inhibitory controls activated by vagal

afferents. Accordingly, animal research has demonstrated that increased blood pressure may increase the activity of descending pain inhibitory systems (Maixner and Randich, 1984). In that study, cardio-pulmonary vagal afferents were stimulated by volume expansion induced by an i.v. infusion of a Ficoll solution in rats. These changes produced an inhibition of the tail-flick responses to radiant heat, which was attenuated by surgical denervation of the right cervical vagus nerve. The involvement of the cardio-pulmonary vagal afferents in this effect is further supported by the observation that electrical stimulation of cervical or cardiac vagal afferents inhibits the nociceptive digastric reflex induced by tooth pulp stimulation in cats (Maixner et al., 1991, Bossut et al., 1992). Consistent with these results, human research suggests that the analgesic effects of slow deep breathing may depend on the activation of cardio-pulmonary vagal afferents, which produce a cardio-motor response that can be indexed by the amplitude of respiratory sinus arrhythmia (RSA) (Chalaye et al., 2009). Accordingly, the stimulation of cardio-pulmonary baroreceptors by passive leg elevation can decrease experimental pain induced by mechanical finger pressure (D'Antono et al., 2000).

In the present study, changes in autonomic and nociceptive processes were assessed during the voluntary control of the respiration pattern in healthy individuals. The aim of the study was to determine whether slow breathing decreases pain perception and the associated brain activity through descending inhibition of spinal nociceptive processes. We further examined whether changes in pain and spinal responses were associated with respiration-induced changes in RSA. In order to determine the effects of specific breathing parameters, respiration frequency and inspiration duration were manipulated while painful stimuli were administered during the controlled inspiration or expiration. Based on the vagal model of pain modulation, we hypothesized that both respiratory phase and frequency would affect pain

perception. Stronger analgesic effects were expected at lower frequency, due to the greater activation of vagal afferents, which was indexed by the amplitude of RSA. Stronger analgesic effects were also expected during the inspiration phase (particularly during fast inspiration), as a result of the greater and faster increase in intra-thoracic and arterial pressure (Triedman and Saul, 1994).

2. EXPERIMENTAL PROCEDURES

2.1 Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received a compensation of \$20 for their travel expenses, time and commitment. The study consisted in 1 session of 90 min, including the determination of thresholds (RIII-reflex) and the assessment of pain, scalp somatosensory evoked-potentials (SEP) and RIII-reflex amplitude during the voluntary control of respiration.

2.2 Study participants

Twenty-one young healthy volunteers were recruited in this study. One participant could not be included due to technical failure of the stimulus presentation system. Therefore, 20 subjects were included for all analyses (11 men and 9 women; range 21-42 y.o.; mean \pm SD: 26.9 ± 6.1 y.o.). They were recruited by advertisement on the campus of “Université du Québec à Trois-Rivières”. Participants were included if they were between 18 and 50 years

old and were excluded if they had taken any medication before the experiment, if they had a history of chronic pain, acute or chronic illness, or a psychiatric or neurological disorder. No participant reported any history of cardio-vascular problem including hypertension.

2.3 Experimental design

This study relied on a repeated-measures design to examine the effects of respiration phase and frequency (Figure 1). Painful shocks were administered in 6 conditions corresponding to 2 phases (PHASE): inspiration and expiration, and three breathing patterns (PATTERN): 1) Paced slow breathing at 0.1Hz (6 breath/min) with slow (4s) inspiration (0.1Hz-SlowIns), 2) Paced slow breathing at 0.1Hz (6 breath/min) with fast (2s) inspiration (0.1Hz-FastIns), and 3) Paced breathing at a frequency of 0.2Hz (12 breath/min) (0.2Hz). For slow breathing, the 0.1 Hz respiration cycle was chosen on the basis that it produces greater RSA, to maximize the hypothesized effects of respiration (Bernardi et al., 2001). The two conditions at 0.1 Hz varying in inspiration duration (2 and 4 seconds) were selected in order to allow a comparison with a third condition at 0.2 Hz with a short inspiration (2 seconds).

2.4 Painful electrical stimulation

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a Grass S88 train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by computer with a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromalleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined

using the staircase method (Willer, 1977) including at least 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA, reaching levels clearly above threshold but below individual tolerance levels. Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. Threshold was defined as the intensity producing a clear response in at least 50% of trials (Piche et al., 2011). The intensity of stimulation was then adjusted individually at 120% of the RIII reflex threshold and remained constant for the remainder of the experiment.

2.5 Pain and anxiety ratings

Pain intensity and anxiety were rated verbally every 5 stimuli using a numerical scale (NRS) ranging from 0 “no pain or no anxiety” to 100 “worst pain imaginable or worst anxiety imaginable” where 1 was defined as the pain/anxiety threshold. Anxiety was also evaluated with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y) questionnaire (Spielberger C. D et al., 1983) before the experiment. The French-Canadian translation of the STAI-Y (Gauthier and Bouchard, 1993) was used in this study. The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used as a measure of pain-related catastrophic thinking (Sullivan MJL et al., 1995).

2.6 RIII-reflex measure and analyses

Participants lay comfortably in a supine position with knee flexion of approximately 120°. Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). It was amplified 2,000 times, band pass filtered (10-500 Hz), sampled at 1,000 Hz (MP150, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA) and stored on a personal computer for off-line analyses. The raw EMG

recordings were transformed using the root-mean-square (10 ms window) and the resulting signal was used to quantify the amplitude of RIII-reflex to each shock by extracting the integral value of a 90 ms window beginning 90 ms after shock-onset. This amplitude was standardized across all trials performed within each series and each individual using t-scores (mean \pm SD = 50 \pm 10). For group analyses, the mean t-score of the 20 responses in each condition was calculated for each subject and the group average was computed across all subjects to compare the 6 experimental conditions.

2.7 Somatosensory evoked-potentials (SEPs)

Event-related potentials were recorded at C3, C4, Cz, Fz and Pz using a monopolar montage with a right ear-reference and Fpz as a ground (Electro-cap International Inc, Eaton, Ohio, USA). Electroculographic activity (EOG) was recorded using 2 pairs of electrodes placed at the outer canthi of both eyes (horizontal EOG - HEOG) and above and below the right eye (vertical EOG - VEOG) with a ground placed on the forehead. EEG and EOG signal was sampled at 250 Hz and filtered online with a 0.1-35 Hz bandpass (EEG100C, EOG100C, MP150, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA).

All analyses were performed using EEGLAB version 10.0 and ERPLAB version 2.0 (Delorme and Makeig, 2004). Non stereotyped artifacts were rejected before applying an independent component analysis across all electrodes to remove components related to eye movements. Event-related potentials were time-locked to sural nerve stimulation, baseline-corrected between 0 and 100 ms prior to sural nerve stimulation and averaged for each condition. The signal was epoched to analyse both early (P45, N100) and late components (N150, P260). The amplitude of these components was quantified using the mean amplitude

between two fixed latencies (P45: 45-55 ms post-stimulus; N100: 90-120 ms; N150: 135-150 ms; P260: 280-350 ms).

2.8 Cardiac activity and breathing monitoring

To assess cardiac activity, the finger pulse was recorded continuously using a plethysmograph pulse oxymeter (TSD124A, OXY100C, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). Finger pulse data was converted to an inter-pulse interval tachogram (latency between successive systolic peaks) and the raw signal and tachogram were visually inspected offline to detect and correct artifacts. Frequency analysis was done in Acqknowledge 4.2 software using an exact Fast Fourier Transform (FFT) applied to the continuous tachogram for each breathing pattern condition. Low frequency (LF) and high frequency (HF) activity was defined as the integral of the power spectrum from 0.05 to 0.15 Hz and 0.15 to 0.4 Hz, respectively (Task force of the European Society of Cardiology, 1996). The respiratory frequency and depth were monitored online with a strain-gauge belt transducer placed over the lower ribs to insure that subjects followed the respiratory cues (TSD2012, RESP100C, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). RSA was assessed by the subtraction of the minimum from the maximum cardiac beat-to-beat interval recorded during each respiration cycle.

2.9 Experimental paradigm

The experimental paradigm is illustrated in Figure 1. After RIII-threshold assessment (see above), subjects were instructed to synchronize their respiration to an auditory cue adjusted to a comfortable intensity level and controlled by the stimulus presentation software used to trigger the electrical stimulation. Short high pitch and low pitch tones of 40 ms

duration indicated the beginning of inspiration and expiration, respectively. No stimulation was delivered during the first minute of each condition, allowing participants to synchronize their respiration with the cues. Three breathing patterns were tested as described above in the *experimental design* section: A) 0.1Hz-SlowIns B) 0.1Hz-FastIns C) 0.2Hz. The electrical stimuli were administered in blocks of 5 trials (ISI=10s) close to the end of the target inspiration or expiration phases as shown in Figure 1. The order of the three breathing patterns was counterbalanced between-subjects. For each breathing pattern, half of the stimuli were given in blocks of 5 trials (ISI=10s) alternating between the inspiration and the expiration phase. After each block, participants were asked to rate pain intensity and anxiety experienced in response to the 5 preceding stimulations. Each breathing pattern condition lasted approximately 10 minutes including the 40 stimuli (20 per phase) and the 8 rating periods.

2.10 Statistical analyses

All results are expressed as mean \pm SEM. The data were analyzed by SPSS with significance thresholds set to $p \leq 0.05$. RIII-reflex, pain intensity, anxiety, and SEPs were compared by repeated-measures ANOVAs with PATTERN and PHASE as within-subject factors (3 X 2). Planned contrasts were then used to test a priori hypotheses and decompose significant effects. Cardiac autonomic activity (LF, HF and RSA) was assessed using repeated-measure one-way ANOVAs with PATTERN as repeated factor followed by planned contrasts to decompose significant effects. The relation between RSA amplitude and the significant changes in RIII-reflex amplitude, SEP's amplitude and pain perception were examined using Pearson's correlation. Effect sizes are reported based on partial eta-squared (η^2).

3. RESULTS

3.1 Cardiac activity

As expected, the mean amplitude of RSA extracted from each respiration cycle showed a significant modulation by the respiratory pattern (main effect: $F(2,34)=47.5$, $p<0.001$, $\eta^2=0.74$: see Table 1). Planned contrasts revealed that the RSA amplitude was greater during the two slow breathing conditions (0.1Hz-SlowIns and 0.1Hz-FastIns) compared with the 0.2Hz condition (both $p<0.001$). In addition, LF power was significantly affected by breathing patterns ($F(2,34)=32.08$, $p<0.001$, $\eta^2=0.65$; see Table 1). More specifically, LF power was higher during the two slow breathing conditions (0.1Hz-SlowIns and 0.1Hz-FastIns) compared with the 0.2Hz condition (both $p<0.001$), consistent with the target respiratory frequency of 0.1 Hz in these conditions. These results indicate a shift of vagally-mediated respiratory sinus arrhythmia in the range of the low frequency band of heart rate variability. In contrast, HF power was not significantly affected by breathing patterns (main effect: $F(2,34)=1.36$, $p=0.27$, $\eta^2=0.07$: see Table 1).

3.2 Pain modulation

Pain ratings were in the range of low to moderate pain for the 6 conditions tested (pattern and phase manipulations, see Table 1 and Figure 2A). Pain ratings were not affected by the breathing patterns (main effect of PATTERN: $F(2,38)=1.4$, $p=0.3$, $\eta^2=0.07$) but were significantly lower during inspiration compared with expiration (main effect of PHASE: $F(1,19)=6.4$, $p=0.02$, $\eta^2=0.25$). No interaction effect was observed ($F(2,38)=0.1$, $p=0.9$, $\eta^2=0.01$).

3.3 Anxiety modulation

Subject scored in the lower range of the anxiety and pain catastrophizing scales (STAI-S: mean=27 SD=7.5, STAI-T: mean=31.05 SD=6.5, PCS: mean=9.4 SD=9.7). Anxiety evoked by electrical stimulation was also generally rated in the lower range of the numerical scale during the experiment (see Table 1 and Figure 2B). Shock-anxiety ratings were not affected by breathing pattern (main effect: $F(2,38)=0.8$, $p=0.4$, $\eta^2=0.04$) or phase (main effect: $F(1,19)=0.3$, $p=0.6$, $\eta^2=0.02$). In addition, shock-anxiety ratings were not significantly different when comparing breathing patterns across phases (interaction: $F(2,38)=1.0$, $p=0.4$, $\eta^2=0.05$).

3.4 RIII-reflex modulation

Spinal nociceptive responses were compared between conditions (frequency and phase manipulation) using a repeated-measures ANOVA followed by planned contrasts to decompose significant effects and test a priori hypotheses (see Table 1 and Figure 2C). RIII-reflex amplitude was significantly modulated by the breathing pattern (main effect: $F(2,38)=4.8$, $p=0.01$, $\eta^2=0.2$). The RIII-reflex amplitude was significantly lower in the 0.1Hz-SlowIns condition compared with the 0.1Hz-FastIns condition ($p<0.01$) and with the 0.2Hz condition ($p=0.02$). However, RIII-reflex amplitude was not significantly different between the 0.1Hz-FastIns and the 0.2Hz conditions ($p=0.6$). There was also a main effect of phase (main effect: $F(1,19)=6.2$, $p=0.02$, $\eta^2=0.25$), with the RIII-reflex amplitude being *greater* during inspiration compared with expiration. Notably, this effect is in the opposite direction compared to the effect of phase on pain ratings. The effects of pattern and phase did not interact significantly ($F(2,38)=0.2$, $p=0.9$, $\eta^2=0.01$).

3.5 Somatosensory evoked-potentials (SEPs)

Mean amplitude of four components of the sural SEPs (P45, N100, N150 and P260) were compared between conditions (breathing pattern and phase manipulation) using repeated-measures ANOVAs, followed by planned contrasts to decompose significant effects and test a priori hypotheses (see Table 1 and Figure 3). Only the N100 was modulated significantly by the manipulation of respiration. This was evidenced by a significant interaction between breathing pattern and phase for this component (interaction: $F(2,32)=3.3$, $p=0.048$, $\eta^2=0.17$; see Figure 2D; main effects of pattern or phase were not significant). Decreased N100 amplitude was observed during inspiration compared with expiration but only for the 0.1Hz-FastIns condition ($p=0.03$). Analyses of the P45, N150 and P260 amplitudes did not show significant main effects of, or interaction between, pattern and phase; all p 's >0.05 , $\eta^2 <0.09$).

3.6 Relation between cardiac activity and changes in RIII-reflex amplitude, brain activity and pain perception

Because increased RSA may be associated with the activation of descending inhibitory pathways, the RSA amplitude during slow breathing may be associated with the significant decrease of RIII-reflex amplitude caused by the breathing pattern. However, Pearson's correlation performed across subjects revealed no significant association between changes in RSA amplitude during the 0.1Hz-SlowIns condition relative to the 0.2Hz condition (0.1Hz-slowIns minus 0.2Hz) and the corresponding changes in RIII-reflex amplitude ($R^2=0.02$, $p=0.5$).

Besides, the amplitude of RSA depends on phasic changes across the inspiration and expiration phases. Therefore, the phase effects on pain and the N100 amplitude may be related

to the amplitude of the RSA. However, Pearson's correlations revealed no significant association between these variables: 0.1Hz-SlowIns: Pain: $R^2=0.04$, $p=0.4$; N100: $R^2=0.17$, $p=0.11$; 0.1Hz-FastIns: Pain: $R^2<0.01$, $p=0.8$; N100: $R^2=0.04$, $p=0.5$; 0.2Hz: Pain: $R^2=0.09$, $p=0.4$; N100: $R^2=0.05$, $p=0.4$.

4. DISCUSSION

This is the first study examining systematically the effects of respiration phase and frequency on pain perception and electrophysiological measures of both spinal and cerebral activity. It was hypothesized that slow breathing would produce analgesic effects on shock pain, especially at the end of inspiration, due to the activation of descending inhibitory pathways activated by respiration-sensitive parasympathetic processes. Results confirmed that respiration parameters have some effects on phasic pain. However, pain ratings decreased only slightly during inspiration independently of the respiration pattern. Brain activity was also decreased during inspiration, but only when breathing was slow with a fast inspiration, as evidenced by the slight decrease of the N100 amplitude. In contrast to our hypothesis however, RIII-reflex amplitude was greater during inspiration compared with expiration, suggesting that breathing analgesia in this study may rely on cerebral processes independent of descending modulation.

4.1 Analgesic mechanisms related to the inspiration phase

The analgesic effects during the inspiration phase on pain and brain activity may be explained by at least two mechanisms. First, brain activity may be decreased by an inhibition of nociceptive input in the dorsal horn of the spinal cord, through activation of descending

inhibitory pathways. These pathways are activated by the transient increase in blood pressure during inspiration, which activates baroreceptors and vagal afferents. Accordingly, a hypertensive state induced by a suction on the skin over the carotid sinus decreases pain induced by an electric shock (Elbert et al., 1988, Mini et al., 1995, Angrilli et al., 1997). This effect is thought to rely on stretch sensitive baroreceptors that activate the nucleus tractus solitarius (NTS), which in turn activates pathways involved in vagal and pain regulation (Bruehl and Chung, 2004). These include a descending inhibitory pathway from the caudal ventrolateral medulla, which inhibit spinal nociceptive neurons in a hypertensive state (Morato et al., 2006). Contrary to our hypothesis however, this mechanism is unlikely to explain the current effects on pain and brain activity. Indeed, RIII-reflex amplitude was greater during inspiration compared with expiration. This implies that inspiration analgesia in this study likely relies on cerebral mechanisms independent of descending inhibition.

Another possibility to consider in explaining the effect of inspiration on pain is the distraction effect of cued respiration. Accordingly, selective attention may have been directed away from the shock by the respiration cue, at a different degree for each condition. In a previous study investigating human intracranial cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve, it has been shown that the central negativity from 70 to 110 ms post stimulation is associated with the activity in the supplementary somatosensory area (Dowman et al., 2007). This area is located posterior to the primary somatosensory cortex, it receives input from the medial thalamic nuclei (Schmahmann and Pandya, 1990) and its activation would be related to attention towards pain (Dowman et al., 2007). This raises the possibility that the reduction of the N100 amplitude recorded at Cz from 90 to 120 ms in the current study may reflect a shift of attention from the painful shock towards the voluntary

control of respiration. However, respiration was cued in the same way across conditions so it seems unlikely that attention explains the phase effect on pain and the N100 amplitude. Nevertheless, this possibility cannot be completely excluded since fast inspiration, the condition during which the phase effect was observed on the N100 amplitude, may have required more attention resources. Another result supporting the involvement of attention processes is the greater RIII-reflex amplitude during the inspiration phase compared with the expiration phase. Indeed, the RIII-reflex amplitude is sometimes increased or dissociated from pain perception by distraction (Terkelsen et al., 2004, Roy et al., 2011). Therefore, although the specific mechanisms underlying the phase effects in the current study are not clear, the small analgesic effect found during inspiration likely involves cerebral processes independent from descending inhibition of spinal nociceptive transmission. The recording of scalp evoked-potentials in the present study only captured phasic activity associated with the painful shock. Other cerebral processes not measured here may have contributed to the observed analgesic effects, including activation of the left insula by slow breathing itself (Rosenkranz et al., 2005) and activation of the left anterior cingulate cortex that is associated with increased heart rate variability (Matthews et al., 2004), as suggested in a previous study (Zautra et al., 2010).

4.2 Effect of breathing frequency on pain perception

Manipulation of the breathing pattern induced robust changes in cardiac activity. As predicted, the two slow breathing conditions increased the RSA amplitude, likely reflecting reflex modulation of vagal efferent activity. Slow deep breathing is known to produce a sharp increase in intra-thoracic pressure, venous return and systolic blood pressure (Triedman and Saul, 1994). The associated increase in respiratory volume also causes increased RSA

amplitude (Grossman et al., 1990). Indeed, the greater activation of vagal afferents by the activation of baroreceptors and pulmonary stretch receptors during inspiration decreases vagal efferent activity, resulting in a greater amplitude of the RSA (Berntson et al., 1993). However, slow breathing and the associated changes in RSA amplitude did not explain pain modulation in the current study, contrary to our hypothesis.

Our result contrasts with those of previous studies showing that heat pain threshold and tolerance increased with slow deep breathing (Chalaye et al., 2009), and that pain induced by sural nerve stimulation slightly decreased with slow breathing (Martin et al., 2012). One aspect to consider in relation to the study by Chalaye et al. is that brief electrical pain involves primarily a strong alerting component that may be less prone to modulation by respiration patterns compared with a natural longer lasting stimulus such as heat pain. As for the discrepancy observed with the study by Martin et al., electrical stimulation evoked only very slight pain and no pain at all in some trials and possibly in some subjects in that previous report (i.e. the mean pain report is at pain threshold in that study) so it is not clear that these previous results can be generalized to moderate pain, as reported in the current study.

Changes in vagal activity induced by the breathing pattern were not associated with the magnitude of pain modulation in the current study (consistent with Martin et al., 2012). This contrasts with previous studies on meditation and relaxation in which slow breathing was suggested as a potential analgesic mechanism (Grant and Rainville, 2009). Indeed, the current results indicate that voluntary regulation of respiration may not be sufficient to explain analgesia in these interventions. Therefore, the effects of meditation may be more specifically related to processes associated with relaxation and mindful states. The current results also imply that the significant analgesic effects reported in previous studies using biofeedback

(Hassett et al., 2007), Qigong (Lee et al., 2007), yoga (Posadzki et al., 2011), relaxation (Miller and Perry, 1990) and meditation (Grant and Rainville, 2009) are unlikely to be explained solely by changes in respiration. However, in these studies, pain was not produced by electrical stimulation and it may, at least in part, explain the discrepancy with our results, as mentioned above. In a recent study on the effect of different kinds of deep and slow breathing on thermal pain perception, deep slow breathing decreased pain sensitivity (increased pain threshold) but only when it was combined with relaxation instructions (Busch et al., 2012). Decreased pain sensitivity was also associated with a decrease in sympathetic activity (galvanic skin response) but only during relaxing deep slow breathing. Based on these studies and on the current results, we suggest that the analgesic effects of slow breathing are not sufficient to account for analgesia induced by relaxation techniques centered on the regulation and monitoring of respiration.

4.3 Study limitations and future directions

An important factor that should be considered for slow breathing analgesia is the modulation of anxiety. It has been suggested that slow breathing facilitates emotional regulation and the maintenance of homeostasis under challenging conditions (Zautra et al., 2010). In addition, RSA reactivity has been linked with adaptive emotional regulation (Gentzler et al., 2009). Therefore, anxiety modulation may significantly contribute to breathing analgesia. In the current study, baseline pain-related anxiety was low, which may decrease the sensitivity to detect anxiety changes. In addition, pain-related anxiety was not affected by the respiration phase and frequency. This may partly explain the weak analgesic effect observed in the current study. As pain-related anxiety and negative emotions are

associated with hyperalgesia (Rainville, 2004, Rainville et al., 2005, Rhudy et al., 2008) slow breathing may have anti-hyperalgesic effects, rather than direct analgesic effects, which are more likely to be observed in anxiogenic clinical conditions or in individuals showing higher levels of pain-related anxiety. Another limitation of the current study is related to the pain stimulus. Transcutaneous electrical stimulation in the current experiment was motivated by the possibility of measuring spinal and cerebral responses associated with sural nerve activity. However, pain evoked by such brief electrical stimuli may not be as sensitive to respiration-analgesia or anti-hyperalgesia as pain induced by longer lasting natural stimuli or clinical pain.

CONCLUSION

In the current study, manipulation of respiration parameters produced a small effect on pain and the associated brain activity. However, significant changes were limited to the respiration phase while the respiration frequency did not affect pain or brain activity. In addition, pain inhibition was marginal in comparison to studies on meditation, relaxation, yoga or qi-Jong, in which the regulation of respiration is a key component. This suggests that the analgesic effect of these techniques is not only explained by autonomic changes induced by respiration. Nevertheless, the current results combined with the available literature on respiration-related effects support further investigation of the effects of deep inspiration on acute pain.

ABBREVIATIONS

EMG: electromyography; RIII-reflex: nociceptive flexion reflex; NRS: numerical rating scale.
RSA: respiratory sinus arrhythmia.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by operating grants from the National Science and Engineering Research Council of Canada (MP), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; PR and MP), and the UQTR research chair in pain neurophysiology (MP). Marianne Arsenault was supported by “Fonds de la recherche en santé du Québec” (FRSQ) and CIHR.

Tableau 3.1 1

	0.1Hz-slowins		0.1Hz-fastins		0.2Hz		Main effect of pattern	Statistics	Interaction
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration			
Pain ratings	36.1±3.5	37.7±3.9	36.6±3.7	38.6±3.8	39.4±3.5	41.0±3.7	$F(2,38)=1.4, p=0.3, \eta^2=0.07$	$F(1,19)=6.4, p=0.02, \eta^2=0.25^*$	$F(2,38)=0.1, p=0.9, \eta^2=0.01$
Anxiety ratings	17.7±2.9	18.9±3.3	19.8±3.2	19.7±3.2	20.6±3.3	20.5±3.4	$F(2,38)=0.8, p=0.4, \eta^2=0.04$	$F(1,19)=0.3, p=0.6, \eta^2=0.02$	$F(2,38)=1.0, p=0.4, \eta^2=0.05$
RIT1-reflex (-score)	49±1.3	46.1±0.8	52.8±1.1	50.3±1.1	52±0.9	49.7±0.7	$F(2,38)=4.8, p=0.01, \eta^2=0.2^*$	$F(1,19)=6.2, p=0.02, \eta^2=0.25^*$	$F(2,38)=0.2, p=0.9, \eta^2=0.01$
P45 (µV)	1.2±0.7	0.8±0.10	0.5±0.8	0.3±0.8	0.1±0.7	0.3±1.2	$F(2,32)=0.7, p=0.5, \eta^2=0.03$	$F(1,16)=0.1, p=0.8, \eta^2=0.01$	$F(2,32)=0.1, p=0.9, \eta^2=0.004$
M100 (µV)	-25.5±2.6	-24.7±2.4	-22.1±3	-25.4±2.7	-26.1±2.6	-26.3±2.6	$F(2,32)=1.3, p=0.3, \eta^2=0.08$	$F(1,16)=1.7, p=0.2, \eta^2=0.1$	$F(2,32)=3.3, p=0.048, \eta^2=0.17^*$
M150 (µV)	-18.2±3.4	-18.8±3.3	-15.4±3.1	-17.4±3.2	-15.7±3.4	-17.3±3.1	$F(2,32)=2.0, p=0.2, \eta^2=0.05$	$F(1,16)=3.7, p=0.07, \eta^2=0.07$	$F(2,32)=0.3, p=0.8, \eta^2=0.09$
P250 (µV)	20.3±2	22.3±2.9	19.1±2.4	19.7±2.1	22.9±2.5	22.4±1.8	$F(2,32)=2.1, p=0.1, \eta^2=0.08$	$F(1,16)=0.4, p=0.5, \eta^2=0.004$	$F(2,32)=0.6, p=0.6, \eta^2=0.004$
LF power (10^{-4})	2.8±0.2	3.0±0.4	2.4±0.2	3.3±0.4	1.6±0.1	2.9±0.4	$F(2,34)=32.1, p<0.0001, \eta^2=0.65^*$		
HF power (10^{-4})	3.0±0.4	3.3±0.4	3.3±0.4	3.3±0.4	2.9±0.4	2.9±0.4	$F(2,34)=1.36, p=0.27, \eta^2=0.07$		
RSA amplitude	0.28±0.02	0.28±0.02	0.25±0.02	0.25±0.02	0.16±0.02	0.16±0.02	$F(2,34)=47.5, p<0.0001, \eta^2=0.74^*$		

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Experimental paradigm.

Electrical stimuli (vertical black lines) were delivered during inspiration or expiration, and distributed in 3 conditions: A) 4s-inspiration slow breathing at a frequency of 6 breath/min (0.1HzSlowIns) B) 2s-inspiration slow breathing at a frequency of 6 breath/min (0.1HzFastIns) and C) regular breathing at a frequency of 12 breath/min (0.2Hz). High pitch and low pitch auditory cues indicated the beginning of inspiration and expiration (upward and downward black arrows). Stimuli were delivered 500 ms before the expiration cue or 1 or 2 seconds before the inspiration cue.

Figure 2: Modulation of pain and anxiety ratings, RIII-reflex amplitude and N100 scalp evoked-potentials.

Histograms represents the mean value and the SEM of (A) pain ratings, (B) shock-anxiety ratings, C) RIII amplitude presented in T-score and (D) N100 scalp evoked-potentials across the 6 conditions. Significant differences were found in pain ratings, RIII and N100 as reported in A, C and D (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Figure 3: Grand mean average of scalp evoked-potentials at Cz.

The amplitude of the N100 component of the sural nerve potentials was decreased during the inspiration in the 0.1Hz-SlowIns condition. However, the P45, N150 and P260 were unaffected by respiration phase and frequency. The N100 component is indicated on the graph of the 0.1Hz-SlowIns condition.

Figure 3.1 1

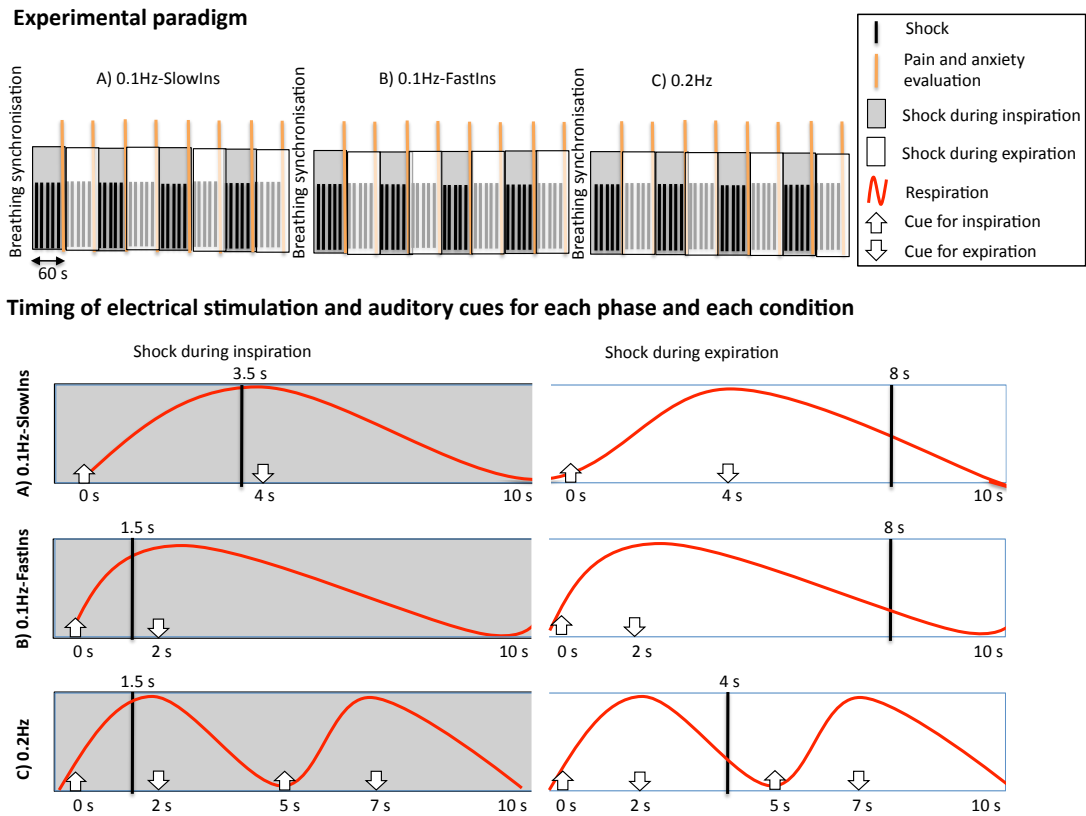


Figure 3.1 2

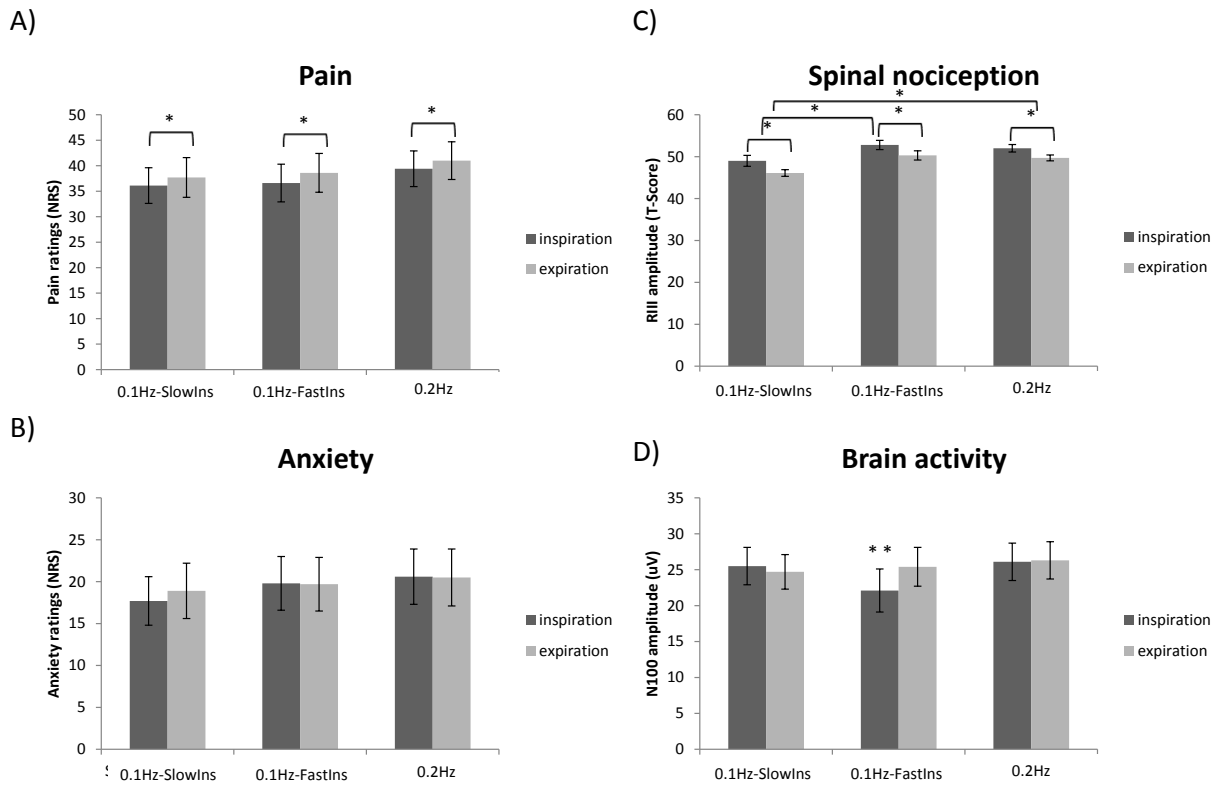
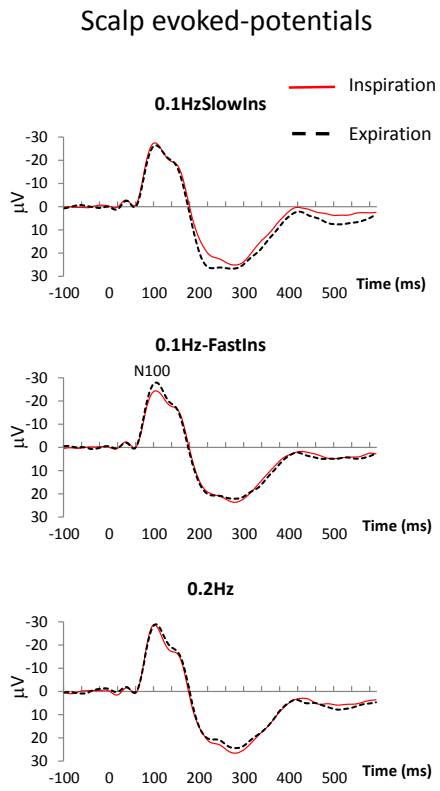


Figure 3.1 3



References

- Adams ED, Bianchi AL (2008) A practical approach to labor support. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* : JOGNN / NAACOG 37:106-115.
- Angrilli A, Mini A, Mucha RF, Rau H (1997) The influence of low blood pressure and baroreceptor activity on pain responses. *Physiology & behavior* 62:391-397.
- Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P (2001) Modulatory effects of respiration. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 90:47-56.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS (1993) Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30:183-196.
- Bertisch SM, Wee CC, Phillips RS, McCarthy EP (2009) Alternative mind-body therapies used by adults with medical conditions. *Journal of psychosomatic research* 66:511-519.
- Bossut DF, Whitsel EA, Maixner W (1992) A parametric analysis of the effects of cardiopulmonary vagal electrostimulation on the digastric reflex in cats. *Brain research* 579:253-260.
- Brown RP, Gerbarg PL (2005a) Sudarshan Kriya Yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression. Part II--clinical applications and guidelines. *J Altern Complement Med* 11:711-717.
- Brown RP, Gerbarg PL (2005b) Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: part I-neurophysiologic model. *J Altern Complement Med* 11:189-201.
- Bruehl S, Chung OY (2004) Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 28:395-414.
- Busch V, Magerl W, Kern U, Haas J, Hajak G, Eichhammer P (2012) The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing--an experimental study. *Pain Med* 13:215-228.
- Chalaye P, Goffaux P, Lafrenaye S, Marchand S (2009) Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity. *Pain Med* 10:1334-1340.

- D'Antono B, Ditto B, Sita A, Miller SB (2000) Cardiopulmonary baroreflex stimulation and blood pressure-related hypoalgesia. *Biological psychology* 53:217-231.
- Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 134:9-21.
- Dowman R, Darcey T, Barkan H, Thadani V, Roberts D (2007) Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *NeuroImage* 34:743-763.
- Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Kessler M, Pietrowsky R (1988) Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. *Psychophysiology* 25:25-29.
- Gauthier J, Bouchard S (1993) Adaptation canadienne-française de la forme révisée du "State-Trait Anxiety Inventory" de Spielberger. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 25:559-578.
- Gentzler AL, Santucci AK, Kovacs M, Fox NA (2009) Respiratory sinus arrhythmia reactivity predicts emotion regulation and depressive symptoms in at-risk and control children. *Biological psychology* 82:156-163.
- Grant JA, Rainville P (2009) Pain sensitivity and analgesic effects of mindful states in Zen meditators: a cross-sectional study. *Psychosomatic medicine* 71:106-114.
- Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H (2004) Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *Journal of psychosomatic research* 57:35-43.
- Grossman P, Stemmler G, Meinhardt E (1990) Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac parasympathetic tone during varying behavioral tasks. *Psychophysiology* 27:404-416.
- Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM (2007) A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied psychophysiology and biofeedback* 32:1-10.
- Iglesias SL, Azzara S, Argibay JC, Arnaiz ML, de Valle Carpineta M, Granchetti H, Lagomarsino E (2012) Psychological and physiological response of students to

- different types of stress management programs. *American journal of health promotion* : AJHP 26:e149-158.
- Kim SD, Kim HS (2005) Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hemopoietic stem cell transplantation patients. *Cancer nursing* 28:79-83.
- Lee MS, Pittler MH, Ernst E (2007) External qigong for pain conditions: a systematic review of randomized clinical trials. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 8:827-831.
- Maixner W, Bossut DF, Whitsel EA (1991) Evaluation of vagal afferent modulation of the digastric reflex in cats. *Brain research* 560:55-62.
- Maixner W, Randich A (1984) Role of the right vagal nerve trunk in antinociception. *Brain Res* 298:374-377.
- Martin SL, Kerr KL, Bartley EJ, Kuhn BL, Palit S, Terry EL, DelVentura JL, Rhudy JL (2012) Respiration-induced hypoalgesia: exploration of potential mechanisms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 13:755-763.
- Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN, Nelesen RA, Dimsdale JE (2004) Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage* 22:1151-1156.
- Meuret AE, Rosenfield D, Seidel A, Bhaskara L, Hofmann SG (2010) Respiratory and cognitive mediators of treatment change in panic disorder: evidence for intervention specificity. *Journal of consulting and clinical psychology* 78:691-704.
- Miller KM, Perry PA (1990) Relaxation technique and postoperative pain in patients undergoing cardiac surgery. *Heart & lung : the journal of critical care* 19:136-146.
- Mini A, Rau H, Montoya P, Palomba D, Birbaumer N (1995) Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 19:67-77.
- Morato M, Pinho D, Sousa T, Tavares I, Albino-Teixeira A (2006) Inhibition of nociceptive responses of spinal cord neurones during hypertension involves the spinal GABAergic system and a pain modulatory center located at the caudal ventrolateral medulla. *J Neurosci Res* 83:647-655.

- Peretz B, Gluck GM (1999) Assessing an active distracting technique for local anesthetic injection in pediatric dental patients: repeated deep breathing and blowing out air. *The Journal of clinical pediatric dentistry* 24:5-8.
- Piche M, Bouin M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P (2011) Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 195:166-175.
- Posadzki P, Ernst E, Terry R, Lee MS (2011) Is yoga effective for pain? A systematic review of randomized clinical trials. *Complementary therapies in medicine* 19:281-287.
- Rainville P (2004) Pain and emotions. In D.D. Price and M.C. Bushnell (Eds). *Psychological Methods of Pain Control: Basic Science and Clinical Perspectives*. In: *Progress in Pain Research and Management*, pp 117-141.
- Rainville P, Bao QV, Chretien P (2005) Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118:306-318.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ (2008) Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain* 136:250-261.
- Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, Swenson CA, Crisafi GM, Jackson MM, Bosch JA, Sheridan JF, Davidson RJ (2005) Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:13319-13324.
- Roy M, Lebus A, Peretz I, Rainville P (2011) The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain* 15:641 e641-610.
- Schmahmann JD, Pandya DN (1990) Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *The Journal of comparative neurology* 295:299-326.
- Spielberger C. D, Gorsuch P. R, Lushene P. R, Jacobs. VAG (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Consulting Psychologists Press, Inc, Palo Alto, CA.
- Sullivan MJL, Bishop SR, J. P (1995) The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assessment* 7:524-532.

- Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability: standards of measurement piacu (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. . Circulation 93:1043-1065.
- Terkelsen AJ, Andersen OK, Molgaard H, Hansen J, Jensen TS (2004) Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. Acta physiologica Scandinavica 180:405-414.
- Triedman JK, Saul JP (1994) Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. Circulation 89:169-179.
- Willer JC (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. Pain 3:69-80.
- Zautra AJ, Fasman R, Davis MC, Craig AD (2010) The effects of slow breathing on affective responses to pain stimuli: an experimental study. Pain 149:12-18.

CHAPITRE 4- Discussion générale

L'objectif global de cette thèse était de mieux déterminer les mécanismes psychophysiologiques impliqués dans les stratégies de contrôle volontaire de la douleur. Ces stratégies sont importantes puisqu'elle encourage l'individu à jouer un rôle actif dans la prise en charge de sa douleur. Pour ce faire, deux études ont été proposées, la première portait sur le biofeedback et la deuxième sur la respiration. Il est important de mentionner que lors de la conception des protocoles, une attention particulière a été apportée au design expérimental afin de proposer une méthodologie rigoureuse. Cela dans le but d'apporter des réponses parfois plus précises concernant tant l'efficacité des techniques utilisées que leurs mécanismes d'action. La première étude visait à déterminer l'efficacité du biofeedback, chez une population saine, pour l'apprentissage du déclenchement volontaire des mécanismes de contrôle descendant de la douleur. Les résultats de cette étude indiquaient que le biofeedback n'était pas nécessaire à cet apprentissage, néanmoins les stratégies cognitives qui étaient utilisées par nos participants s'avéraient efficaces pour la modulation de la douleur et du réflexe RIII. Une seconde étude portant spécifiquement sur l'une de ces stratégies, la respiration, a ensuite été effectuée. Plusieurs participants rapportaient avoir modifié leur respiration afin de moduler leur douleur, mais il était impossible de départager l'effet de la respiration de celui des autres stratégies utilisées, notamment de la relaxation. Nos résultats indiquent un effet analgésique mineur sur le plan clinique. Malgré les résultats négatifs, cette étude contribue à une meilleure connaissance de l'efficacité de stratégies, qui sont parfois si ancrées dans le « sens commun » populaire qu'on en oublie de vérifier leur validité empirique.

Modulation volontaire de la douleur par le biofeedback

Notre étude psychophysique a permis d'évaluer si la présentation d'un réflexe nociceptif spinal utilisé comme rétroaction biologique pouvait augmenter les capacités de participants sains à activer volontairement leurs mécanismes de contrôle descendant de la douleur. Le protocole de recherche utilisé était conçu afin de pouvoir comparer la performance du groupe qui recevait du vrai biofeedback, à un groupe recevant un faux biofeedback et à un groupe contrôle sans feedback soumis aux mêmes conditions expérimentales. La comparaison entre le groupe biofeedback et le groupe faux biofeedback permettait de contrôler un effet non spécifique comme celui des attentes de soulagement (p. ex. placebo) associées au traitement. La comparaison avec le faux biofeedback permettait aussi de contrôler la possibilité d'un effet attentionnel qui aurait pu être associé à la présentation de la rétroaction visuelle. La comparaison entre le groupe biofeedback et le groupe contrôle sans feedback visait à évaluer si le simple fait de donner des stratégies cognitives de modulation de la douleur à des sujets avec instruction de l'augmenter et de la diminuer était suffisant pour produire une modulation de la douleur et des réponses nociceptives spinales.

L'étude a pu démontrer que les participants des trois groupes ont réussi à moduler leur douleur et leur réflexe-RIII volontairement en utilisant différentes stratégies cognitives. Contrairement à notre hypothèse, le biofeedback valide contribuait très peu à la capacité de modulation du réflexe-RIII. Toutefois, la comparaison des deux groupes recevant un feedback (valide et invalide) avec le groupe sans feedback indiquait que le fait d'avoir une rétroaction visuelle augmentait la capacité des participants à moduler leur réponse nociceptive. Puisque l'effet semblait uniquement présent durant la condition de diminution, il est possible que ce soit dû, en partie, à un effet de distraction induit par la simple présentation de feedback ou

encore le fait que les participants étaient plus motivés à diminuer leur douleur qu'à l'augmenter.

Puisque les participants ont réussi à moduler leur réponse réflexe, une modulation de l'intensité et du désagrément de la douleur était également attendue. Dans cette étude, l'intensité et le désagrément de la douleur ont été significativement modulés par l'application de stratégies cognitives. Toutefois, le fait de recevoir du biofeedback contribuait bien peu à cet effet. Il en ressort donc que ce sont les stratégies cognitives utilisées qui se sont montrées le plus efficaces pour moduler la douleur. Nous avons proposé 4 stratégies aux participants, mais ils étaient libres de sélectionner n'importe quelles stratégies qu'il jugeait efficaces. Au total, ceux-ci ont rapporté en avoir utilisé 6 : 1) la modulation de la fréquence ou de la phase respiratoire, 2) l'imagerie mentale, 3) l'attention (dirigée vers la stimulation ou inversement), 4) la relaxation, 5) l'anticipation et 6) la réévaluation cognitive.

Il s'agit de la première étude qui démontre que des participants peuvent volontairement activer leurs mécanismes de contrôle descendant. Plusieurs études ont porté sur ces différentes stratégies, la spécificité de celle-ci est que ce sont les sujets qui étaient responsables d'appliquer volontairement la stratégie de leur choix. Aucune manipulation de notre part ne visait spécifiquement l'attention, l'imagerie mentale, la relaxation, la respiration, l'anticipation ou la réévaluation cognitive. Conceptuellement, le biofeedback était vu comme un moyen de vérifier l'efficacité de la stratégie employée permettant théoriquement de réduire le temps nécessaire à l'apprentissage (essais et erreurs) et d'augmenter l'effet recherché (en facilitant les comparaisons d'efficacité entre les essais successifs et les différentes stratégies).

Les résultats de notre étude sur le biofeedback démontrent peu d'effets analgésiques spécifiques au biofeedback. Il est toutefois possible que les conditions expérimentales et le

choix de la population évaluée influent sur l'efficacité du biofeedback. Par exemple, le fait que l'expérimentateur ait été en retrait durant l'expérience n'est pas typique des protocoles cliniques de biofeedback où l'expert peut se permettre d'intervenir et de guider le patient. La présence d'un expert qui intervient et encourage l'individu est susceptible d'augmenter un possible effet placebo associé au traitement ou d'augmenter l'effet réel de l'intervention. D'autre part, étant donné l'utilisation d'une réponse réflexe comme rétroaction physiologique, il était impossible de présenter une rétroaction continue aux participants.

Enfin, le fait que notre échantillon ait été uniquement constitué de personnes jeunes et en bonne santé empêche la généralisation de nos conclusions à une population clinique. Ce dernier point pourrait s'avérer important puisque les patients souffrant de douleur chronique diffèrent de la population générale à plusieurs niveaux. Par exemple, une importante association entre la douleur chronique et la dépression est retrouvée (Lepine and Briley, 2004). Ces patients présenteraient 2,5 à trois fois plus fréquemment une dépression majeure comparativement à la population générale (Kroenke et al., 1994). Chez cette population, les facteurs psychologiques tels que les réactions catastrophiques, l'anxiété, la peur de la douleur et l'impuissance acquise ont également été associés à l'augmentation de la douleur, de la détresse psychologique et à l'invalidité physique. En contrepartie, un sentiment d'efficacité personnelle élevée, de bonnes stratégies d'adaptation, le fait d'être prêt à changer et l'acceptation de la douleur étaient associés à une réduction de la douleur, de la détresse psychologique et de l'invalidité physique (Keefe et al., 2004). Or, les participants de notre étude ont été recrutés sur le campus universitaire et ils étaient exclus s'ils présentaient ou avaient présenté des problèmes psychiatriques. L'échantillon sélectionné s'avérait donc fort différent des populations cliniques chez qui le biofeedback a démontré une certaine efficacité.

Caractéristique du signal physiologique utilisé

Dans ce projet, le biofeedback était présenté visuellement, sous forme d'échelle avec des gradients de couleur et représentait l'amplitude du réflexe-RIII. Une courte fenêtre (90ms) de l'électromyographie (EMG) du biceps fémoral était sélectionnée afin de calculer l'amplitude de chaque réponse réflexe par rapport à un niveau de base. Étant donné les caractéristiques de la stimulation douloureuse (choc électrique), il était impossible de présenter le feedback en continu. Le choix de laisser à l'écran une réponse statique jusqu'au prochain essai (9 secondes) s'est imposé puisque cela permettait au participant d'avoir accès au signal suffisamment longtemps pour l'apprécier, alors que la présentation en continu de l'EMG du biceps fémoral aurait été invalide puisque la réponse réflexe suscitée par le choc ne dure que 90 ms. Notons qu'il n'est pas habituel d'utiliser un feedback itératif dans les protocoles classiques de biofeedback et que cela a pu nuire à la capacité de régulation de nos participants. Pour acquérir le contrôle sur un signal physiologique et apprendre à le réguler rapidement, la rétroaction de celui-ci est généralement contingente et continue, c'est-à-dire que le participant doit pouvoir reconnaître la relation entre ce qu'il fait et le signal qu'il obtient (Koush et al., 2012). Théoriquement, le fait de recevoir un feedback continu pourrait avoir des avantages, notamment le fait qu'il y a plus d'opportunités de modifier sa stratégie et d'en observer l'effet, cela pourrait aussi augmenter l'intérêt susciter par la tâche et augmenter l'attention qui y est accordée (Johnson et al., 2012).

Toutefois, la comparaison entre l'efficacité d'un signal en continu ou intermittent a récemment été effectuée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en temps réel (IRMf-TR) dans une tâche où les participants devaient imaginer bouger leur main droite et

recevait comme rétroaction l'activité enregistrée dans leur cortex moteur primaire (Johnson et al., 2012). La rétroaction était soit vraie ou fausse, en continu ou présentée de façon intermittente. Il en est ressorti que le feedback intermittent était plus efficace qu'une présentation continue et que la validité du signal était aussi déterminante, les participants étant meilleurs lorsqu'il s'agissait du vrai biofeedback. Mentionnons que les études en IRMf-TR présentent une faible résolution temporelle comparativement à l'EMG et que cela pourrait empêcher la généralisation de ces constats à notre propre étude.

Méthodologie des études de biofeedback

Déjà, en 1979, une revue de littérature illustre les problèmes conceptuels et méthodologiques de plusieurs études effectuées sur le biofeedback et la régulation de la douleur. Le manque d'études comparant le biofeedback à des traitements moins dispendieux et plus facilement accessibles comme la relaxation ou l'enseignement de stratégies d'adaptation était souligné, en plus de l'absence de groupe contrôle adéquat dans la majorité des études. Une certaine prudence était suggérée quant à la promotion de cette technique (Turk et al., 1979). Or, il semble que ce type de carence méthodologique soit toujours présent et que cela mène encore aujourd'hui à des questionnements sur la validité empirique du biofeedback dans le traitement de plusieurs conditions.

Les résultats des études, notamment des méta-analyses portant sur le biofeedback sont mitigés. D'un côté, on y relève des tailles d'effet importantes dans le soulagement de douleurs associées aux migraines de tension (Nestoriuc et al., 2008), mais des problèmes méthodologiques nuisent à la fiabilité de ces interprétations, notamment encore une fois, le manque de groupe contrôle, mais aussi le fait qu'un nombre important de patients souffrant de

migraines ne répondent pas, ou répondent partiellement, à ce type de traitements (relaxation, biofeedback et approches cognitive-comportementales), soit entre 40 à 70% (Andrasik, 2007). Une meilleure compréhension des caractéristiques des individus qui répondent ou non à ce type de traitement s'avère donc nécessaire en vue de les adapter ou de les recommander aux bonnes personnes.

Lorsque les études sont méthodologiquement bien conçues et permettent de comparer l'efficacité du biofeedback à d'autres techniques similaires, l'impact du biofeedback tend à être moins prononcé. Par exemple, lorsque l'efficacité du biofeedback est comparée à celle de la relaxation pour le traitement des migraines de tension, les auteurs en viennent à la conclusion que le biofeedback n'est pas supérieur à la relaxation bien que le biofeedback nécessite un investissement en temps et en argent beaucoup plus important (Mullally et al., 2009). Dans une méta-analyse portant sur l'efficacité du biofeedback pour la gestion de la douleur durant l'accouchement, seulement 4 études sur 14 effectuées sont retenues (Barragan Loayza et al., 2011). Parmi les 10 études exclues, 4 le sont en raison de problèmes méthodologiques (randomisation et contrôle). Les auteurs de la méta-analyse concluent qu'en dépit de certains résultats positifs obtenus dans les essais cliniques, il n'y a pas suffisamment de preuves que le biofeedback est efficace pour le soulagement de la douleur durant le travail de l'accouchement. L'utilisation de groupe contrôle recevant du faux-biofeedback s'avère aussi cruciale, notamment lorsque le biofeedback est utilisé comme traitement potentiellement analgésique puisque les effets attentionnels suscités par la simple présentation d'un feedback ne peuvent être écartés.

Mécanisme d'action du biofeedback

Afin de mieux comprendre les mécanismes d'action du biofeedback, des chercheurs se sont demandé si son efficacité était liée aux changements physiologiques répertoriés suite à un entraînement d'autorégulation ou plutôt dépendant des changements cognitifs et affectifs induits par le biofeedback. Le rationnel de l'entraînement au biofeedback repose sur la présomption que plus l'individu acquiert du contrôle sur une fonction physiologique X plus les changements seront importants sur les symptômes. Dans une étude effectuée par (Holroyd et al., 1984), des étudiants souffrant de migraine de tension ont été assignés à 4 types d'entraînement à l'aide de biofeedback. La moitié des sujets ont été dirigés vers un groupe dans lequel on leur disait qu'il devait augmenter l'activité EMG alors que l'autre moitié devait la diminuer. Dans chacun de ces deux groupes, la moitié des participants recevait une rétroaction très positive et l'autre moitié une rétroaction d'effets très modérés. Peu importe la capacité de modulation de l'EMG obtenue durant les entraînements et la direction des changements (augmentation ou diminution), les sujets qui avaient reçu un feedback très positif montraient une nette diminution de leurs maux de tête (53%) comparativement au groupe ayant reçu un feedback moins positif (26%). De plus, ces changements étaient corrélés aux changements aux questionnaires évaluant le locus de contrôle et le sentiment d'efficacité pré et post traitement. Dans une étude subséquente, il a été démontré que l'amplitude des changements EMG n'était pas corrélée à la réduction des migraines suite à un vrai entraînement de biofeedback, mais qu'encore une fois, ceux-ci étaient associés à une augmentation du sentiment d'efficacité (Rokicki et al., 1997).

Il est possible d'envisager que le biofeedback puisse augmenter le sentiment de contrôle et d'efficacité personnelle, notamment lorsqu'il est utilisé avec une population qui

souffre de douleur chronique et qui au fil des années ont pu vivre plusieurs échecs thérapeutiques. Le concept d'efficacité personnelle a été élaboré par Bandura; il s'agit de la croyance d'un individu en ses capacités d'exécuter avec succès une action (Bandura, 1977). Selon cette théorie, la croyance en son efficacité personnelle déterminerait le choix d'actions qui seront entreprises, l'effort qui y sera mis et la persévérance de l'individu face à l'adversité. Le sentiment d'efficacité personnelle serait construit à partir des expériences passées dans un événement similaire, la performance des autres personnes qui sont perçues comme nous ressemblant, la persuasion verbale et encouragements des autres par rapport à notre capacité d'effectuer la tâche et par les facteurs physiologiques et émotifs (ex. : interpréter une réaction de stress et de tension comme un signe de vulnérabilité) (Bandura, 1977). Il a d'ailleurs été démontré que l'entraînement à des stratégies cognitives de contrôle de la douleur augmentait le sentiment d'efficacité personnelle à endurer et à atténuer la douleur et que cela était associé à une forte augmentation de la tolérance à la douleur associée au déclenchement des mécanismes opioïdiques inhibiteur de la douleur (Bandura et al., 1987).

Un sentiment d'efficacité peut affecter de nombreux processus biologiques servant de médiateur à la santé et à la maladie. Par exemple, l'exposition à des stressseurs aurait moins d'effets physiques défavorables si la capacité de contrôle existe; alors que l'exposition à ses mêmes stressseurs sans contrôle active les systèmes neuroendocrinien, cathécolaminique et opioïde et affaiblit le système immunitaire (Bandura, 2003). Le sentiment d'efficacité peut apaiser la douleur par divers processus, par exemple, les gens qui pensent pouvoir moduler leur douleur font appel à toutes les compétences qu'ils ont apprises et maintiendraient leur effort pour réduire leur inconfort plus longtemps que ceux qui s'estiment inefficaces (Jensen et al., 1991). L'effet du biofeedback a souvent été mis en lien avec une augmentation du

sentiment d'efficacité personnelle. Or, celui-ci pourrait également être augmenté par le simple apprentissage des stratégies cognitives. L'utilisation volontaire des stratégies de modulation de la douleur comme la respiration, l'anticipation, l'attention, la réévaluation cognitive et l'imagerie mentale s'est avérée efficace dans cette première étude. Le design expérimental a permis d'exclure, dans ce contexte précis, la contribution du biofeedback à ces effets, mais il demeure impossible de savoir l'effet spécifique de ces différentes stratégies.

Modulation volontaire de la douleur par la respiration

Au cours de la première étude, plusieurs participants ont rapporté changer la fréquence ou encore accorder la venue du choc avec la phase respiratoire afin de moduler l'amplitude de leur réflexe et de leur douleur. Or, le protocole de cette première étude ne permettait pas d'évaluer l'effet respectif des différentes stratégies employées. Cette deuxième étude s'inscrit donc en continuité avec la première en tentant d'investiguer plus en profondeur l'une des stratégies rapportées par nos participants comme étant aidante pour moduler la douleur. Il a donc été possible d'évaluer l'impact de la fréquence et de la phase respiratoires sur la perception de douleur, la transmission spinale nociceptive (réflexe-RIII) et l'activité cérébrale (potentiels évoqués).

Les résultats de l'étude indiquent que la douleur provoquée par une stimulation électrique brève n'est pas diminuée par la fréquence respiratoire. Toutefois, la perception de douleur était statistiquement plus basse durant la phase inspiratoire comparativement à la phase expiratoire. L'effet de phase est aussi observable sur les potentiels évoqués somesthésiques, mais uniquement pour la condition de respiration lente avec inspiration rapide. En contrepartie, le RIII était diminué durant l'expiration (ou facilité pendant

l'inspiration) suggérant une dissociation entre la perception de douleur et la nociception spinale lorsque la respiration est manipulée. Le RIII était également diminué durant la condition de respiration lente avec inspiration lente comparativement à la condition de respiration normale. La modification du patron respiratoire a affecté la variabilité du rythme cardiaque tel que démontré par l'augmentation des basses fréquences dans les conditions de respiration lente. Sur le plan clinique toutefois, l'amplitude de ces changements était marginale tant en ce qui concerne l'effet de phase que l'effet de fréquence.

Contrairement à nos hypothèses, il semble peu probable que l'analgésie induite par l'inspiration ait été liée à l'activation de mécanismes de contrôle descendant puisqu'il n'y a pas eu de modulation proportionnelle du RIII. On a plutôt noté une dissociation entre la nociception spinale et les évaluations de douleur. L'effet noté dans notre étude dépendrait donc de mécanismes supraspinaux, ce qui pourrait être cohérent avec la modulation de la N100 dans la condition d'inspiration rapide-respiration lente. Cette modulation pourrait notamment être induite par le déplacement de l'attention vers le signal auditif de synchronisation de l'inspiration, ce qui pourrait également concorder avec l'augmentation paradoxale du RIII durant l'inspiration. De fait, une augmentation de l'amplitude du RIII durant certaines conditions attentionnelles a été observée précédemment (Terkelsen et al., 2004, Roy et al., 2011). Le fait d'ajuster sa respiration à un signal précis constitue une demande attentionnelle, surtout lors de l'inspiration qui représente un processus plus actif que l'expiration qui est généralement passive.

En ce qui concerne l'effet de la fréquence respiratoire, nos résultats ne confirment pas nos hypothèses qui voulaient que l'augmentation de l'arythmie sinusale respiratoire dans les conditions de respiration à basse fréquence diminue la douleur et le RIII. Ils contrastent aussi

avec le peu d'études qui ont été effectuées sur le sujet. Chalaye et al. (2009) a démontré que le seuil et la tolérance à la douleur étaient augmentés dans une condition de respiration lente. Toutefois, l'utilisation de stimulations thermiques dans cette étude rend la comparaison des résultats moins évidente, les stimulations thermiques étant plus longues et plus naturelles. Dans un premier temps, la durée de ces stimulations pourrait permettre un plus grand espace de modulation et dans un deuxième temps, le fait qu'elles soient habituelles et naturelles pourrait nécessiter un moins grand besoin d'adaptation du participant à ce type de stimulations. De plus, les mesures du seuil et de la tolérance entraînent des résultats différents que l'évaluation d'une douleur modérée. L'intensité pour atteindre le seuil de réponse d'un nocicepteur est assez constante au cours du temps chez un même individu, mais varie d'un individu à l'autre, notamment en fonction de la maladie. Toutefois, la tolérance à la douleur est la mesure la plus variable, parce qu'elle est beaucoup plus influencée par l'état émotionnel (Calvino, 2001).

La seconde étude sur ce sujet, l'étude de Martin et al. (2012), a été effectuée avec des stimulations électriques du nerf sural. La respiration des participants était, dans un premier temps, mesurée pendant 5 minutes dans une position de repos afin d'établir un niveau de base. Ensuite, trois conditions étaient proposées : a) les participants devaient ajuster leur respiration à 50% de leur niveau de base (fréquence lente), b) respiration à leur niveau de base et c) respiration à 125% de leur niveau de base (fréquence rapide). La moitié des chocs étaient donnés durant l'inspiration et l'autre moitié durant l'expiration de façon à évaluer l'effet de la phase respiratoire sur le RIII et la douleur. Les participants devaient évaluer leur douleur à partir d'une échelle numérique où 0 indiquait aucune douleur, 50 le seuil de douleur et 100 la pire douleur imaginable. Les résultats indiquent un effet statistiquement significatif de la

fréquence respiratoire (en condition lente) sur la douleur comparativement aux deux autres conditions. Aucun effet de phase n'était observé. Le réflexe n'était pas modulé par la fréquence ou la phase respiratoire. Malgré le fait que l'étude portait sur l'effet de la fréquence et de la phase respiratoires sur la douleur et que celle-ci était induite par des stimulations électriques du nerf sural comme dans notre étude, plusieurs facteurs nous amènent à questionner la validité des résultats obtenus dans cette étude. D'abord, les évaluations moyennes de douleurs des participants se situaient au seuil de douleur (54,4 sur une échelle où le seuil se situe à 50). Cela signifie que certains sujets ne ressentaient pas de douleur durant l'expérience rendant impossible l'exploration d'un effet analgésique. Un autre problème concerne l'intensité des stimulations électriques, celles-ci étaient ajustées à 120% du seuil de douleur ou du seuil du réflexe RIII en fonction de l'intensité la plus basse. Or, de nombreuses expérimentations qui ont eu lieu dans notre laboratoire indiquent que chez la majorité des participants, la douleur est ressentie avant l'obtention du seuil du réflexe. Dans l'expérience de Martin et al. (2012), au seuil de douleur, l'intensité moyenne de la stimulation se situait à 11,75 mA, alors qu'au seuil du réflexe, l'intensité moyenne se situait à 17,07 mA. Cela suggère donc que chez plusieurs participants, la stimulation électrique était insuffisante pour évoquer le réflexe RIII. Compte tenu de ses éléments, il est difficile de généraliser ces résultats à notre étude.

Dans une étude récente, l'effet de la relaxation et de la respiration a été investigué séparément quant à leur apport dans les techniques de respiration lente et profonde sur la douleur, l'«arousal» sympathique et l'humeur (Busch et al., 2012). Dans les deux conditions, les sujets devaient respirer à la même fréquence (7 respirations par minute) et à la même profondeur. La condition attentionnelle consistait à ajuster la respiration en fonction d'un

feedback continue de la courbe respiratoire attendue et de leur propre respiration exigeant une grande concentration de la part des participants. Dans la deuxième condition, dite de relaxation, les participants étaient invités à prendre conscience de leur respiration, il devait observé un point sur le mur et garder les yeux ouverts. Ils étaient guidés par un instructeur qui s'assurait que la respiration suivait la fréquence et la profondeur souhaitée. Ce type de procédure nécessiterait un moins grand investissement cognitif et faciliterait l'atteinte d'un état méditatif. Les deux interventions étaient supervisées par un expert en biofeedback. De plus, dans les deux conditions, le nombre d'interventions entre l'expert et le participant était similaire. Seule la condition de relaxation permettait une augmentation des seuils de douleur (chaleur et froid) de l'ordre de 1 degré Celsius. De plus, une diminution de la réponse de conductance électrodermale (qui dépend de l'activation sympathique) était corrélée à la diminution de la sensibilité thermique douloureuse. Toutefois, sur le plan de l'humeur, les deux techniques respiratoires induisaient une réduction de la colère, des affects dépressifs et de la tension. Ces résultats et les résultats négatifs de notre étude suggèrent donc que les techniques de respiration lente et profonde doivent être combinées à une technique de relaxation afin d'obtenir un effet sur la douleur. Toutefois, la question de savoir si la composante respiratoire est nécessaire demeure incertaine.

Une autre explication possible du manque d'analgésie suscitée par notre procédure concerne le fait qu'elle n'a pas permis de moduler non plus l'anxiété de nos participants. La modulation de l'anxiété pourrait être un facteur important dans l'analgésie respiratoire; il a par exemple été démontré que la respiration lente facilitait la régulation émotionnelle et pouvait permettre de maintenir l'homéostasie dans des conditions anxiogènes (Zautra et al., 2010). Les personnes présentant une anxiété et des émotions négatives associées à la douleur élevées sont

plus susceptibles de présenter de l'hyperalgésie (Rainville, 2004, Rainville et al., 2005). Il est possible de postuler que la respiration lente pourrait avoir un effet anti-hyperalgésique plutôt qu'un effet analgésique direct et qu'il est plus aisé de l'observer chez des populations cliniques ou dans des conditions plus anxiogènes.

Mécanismes impliqués dans les stratégies cognitives de modulation volontaire de la douleur

Les participants de notre étude ont rapporté avoir utilisé 6 stratégies de modulation volontaire de la douleur (l'attention, l'anticipation, l'imagerie mentale, la relaxation, la réévaluation cognitive et la respiration). Bien que ces stratégies puissent être utilisées indépendamment les unes des autres, elles sont parfois combinées et partagent certains mécanismes. Par exemple, il peut être difficile de séparer les techniques de relaxation des modulations de la fréquence respiratoire, les techniques d'imagerie mentale impliquent le déplacement de l'attention, etc. Notre étude n'a pas été conçue afin de déterminer quelle stratégie démontrait la plus grande efficacité ou quels mécanismes étaient impliqués spécifiquement dans l'utilisation de celle-ci. Néanmoins, la littérature qui existe sur le sujet permet de proposer par quels mécanismes ces techniques peuvent agir sur la douleur, c'est pourquoi une brève recension de littérature sur les mécanismes impliqués dans chacune des stratégies paraît pertinente. D'autant plus que la discussion sur ces stratégies n'a pas été systématiquement abordée en introduction puisque, pour certaines d'entre elles, ce sont les participants qui les ont utilisées spontanément sans qu'elles aient été suggérées.

L'attention

Les stratégies attentionnelles de modulation de la douleur ont été associées à une réduction de l'activité évoquée par la douleur de plusieurs aires cérébrales (S1, S2, de l'insula et du CCA) pendant l'exécution des tâches de distraction et liées à une réduction de la douleur (Bushnell et al., 1999, Peyron et al., 1999, Petrovic et al., 2000, Petrovic and Ingvar, 2002). Si une diminution des évaluations de douleurs est souvent observée, les effets sur le réflexe RIII sont moins systématiques. Dans certains protocoles où l'attention est manipulée, aucune diminution du RIII n'est obtenue (Ruscheweyh et al., 2011) alors que d'autres tâches comme des épreuves de comptage complexe ou de traçage de figures permettent d'induire une inhibition du réflexe RIII (Bathien and Hugelin, 1969, Bathien and Morin, 1971). Dans une étude en IRMf, durant laquelle les participants devaient tenter de penser à autre chose pendant qu'ils recevaient des stimulations thermiques, l'activité de la substance grise périaqueducale, région impliquée dans les mécanismes de contrôle de la douleur, était corrélée aux diminutions de douleur rapportée par les sujets suggérant que l'effet de l'attention est en partie attribuable au déclenchement des mécanismes de contrôle descendant (Tracey et al., 2002). Toutefois, il faut souligner que cette étude est assez pauvre sur le plan de l'analyse cognitive des processus psychologiques impliqués dans la tâche de distraction et que les activations du tronc cérébral n'atteignent qu'un seuil de significativité statistique relativement permissif qui ne permet pas d'exclure avec un haut niveau de confiance qu'il ne s'agisse pas d'une erreur de type I.

Dans les deux études effectuées durant cette thèse, la modulation attentionnelle a pu contribuer aux résultats. D'abord, il s'agit de la stratégie proposée qui a été la plus populaire auprès de nos participants dans l'étude de biofeedback. D'autre part, même involontairement, le simple fait de recevoir un biofeedback visuel constituait une demande attentionnelle puisque

les participants devaient apprécier la rétroaction qui leur était offerte. Dans le même sens, dans l'étude portant sur la respiration, les participants devaient porter attention à des stimuli auditifs afin de synchroniser leur respiration. Tel que discuté précédemment, nous n'excluons pas la possibilité que l'attention ait joué un rôle dans l'effet analgésique observé durant l'inspiration, d'autant plus que cela était aussi associé à une modulation des potentiels évoqués précoces qui ont été liés dans d'autres études (Dowman et al., 2007) à une réponse d'orientation (visant à déplacer l'attention vers ce qui est pertinent).

L'anticipation

L'activité cérébrale associée à l'anticipation de la douleur peut varier en fonction de plusieurs facteurs tels que les expériences antérieures, l'incertitude, et l'arousal émotionnel (Ingvar, 1999). Il a été montré que pendant l'anticipation d'une stimulation douloureuse au pied, l'activité du cortex pariétal, du cortex cingulaire, et de l'insula augmente de la même façon que durant la stimulation douloureuse, mais avec une activité moins intense (Porro et al., 2002). Il est donc tout à fait envisageable que le fait d'augmenter ainsi l'activité de régions clés associées au traitement de la douleur avant de recevoir la stimulation agisse comme une forme de priming lorsque la stimulation est donnée. D'ailleurs, lorsqu'un sujet est prévenu de la survenue d'une stimulation douloureuse, la plupart des régions cérébrales associées à la matrice de la douleur (S1, CCA, insula, thalamus, matière grise périaqueducale) présentent une activité augmentée par rapport à une phase de repos (Ploghaus et al., 1999). D'autre part, l'anxiété associée à l'anticipation semble jouer un rôle important dans l'hyperalgésie observée et le système limbique, notamment le gyrus parahippocampale, pourrait être responsable de cette modulation (Ploghaus et al., 2001). Une activation anticipatoire observée

dans la région périaqueducale (Hsieh et al., 1999, Ploghaus et al., 1999) suggère aussi la possibilité que des mécanismes de contrôle descendant de la douleur soient activés.

Mentionnons que l'anticipation n'est pas systématiquement associée à une hyperalgésie parce qu'elle permet dans certain cas de déclencher des processus d'autorégulation qui peuvent moduler la douleur à la baisse. La pratique de la méditation de type «mindfulness» qui tire ses racines dans le bouddhisme est caractérisée par le fait de porter attention au moment présent sans porter de jugement (Grossman et al., 2004). Ce type de techniques s'est avéré efficace pour diminuer la douleur expérimentale et clinique (Grossman et al., 2007, Grant and Rainville, 2009). D'autres mécanismes associés : aux changements respiratoires, à l'état d'esprit ou à la relaxation pourraient aussi contribué à l'effet de ce type de méditation, mais il est aussi possible qu'une réduction de l'anxiété anticipatoire y participe. Dans nos études, les stimulations étaient données à intervalle régulier afin de le rendre prévisible, les changements anticipatoires ont donc possiblement influencé à la hausse ou à la baisse le traitement accordé aux stimuli douloureux.

La relaxation

Il n'existe pas de définitions officielles de la relaxation. On s'entend généralement pour reconnaître des méthodes de relaxation active et passive. Les méthodes de relaxation consistent souvent en l'apprentissage de techniques de respiration lente et profonde, de relaxation progressive des muscles et de visualisation pour réduire la tension ou diminuer la douleur (Kerns et al., 2011). La relaxation progressive des muscles permettrait de reconnaître l'état de tension et d'ainsi pouvoir agir sur celui-ci. La relaxation a été utilisée avec succès dans le traitement d'une variété de conditions incluant l'anxiété (Conrad and Roth, 2007), la

douleur (Salamon et al., 2006), la douleur chronique (Schaffer and Yucha, 2004) et les migraines (Fichtel and Larsson, 2001). La présence de tension peut générer ou exacerber une douleur préexistante, la diminution de celle-ci pourrait donc contribuer au contrôle de la douleur (Blanchard et al., 1991). Elle pourrait aussi permettre de réduire l'activité sympathique et améliorer des symptômes associés à la douleur chronique comme l'anxiété, la fatigue et les difficultés de sommeil (Hellman et al., 1990, Argoff et al., 2009). Dans notre étude sur le biofeedback, 10 participants ont rapporté avoir utilisé la relaxation afin de diminuer leur douleur. La réduction de tension, de l'anxiété et de l'arousal pourrait contribuer aux effets observés dans l'étude de biofeedback. Dans la deuxième étude, les contraintes temporelles (signaux auditifs à respecter pour la synchronisation) étaient plus importantes et ont peut-être découragé les participants d'adopter cette stratégie, d'autant plus que celle-ci n'était pas suggérée.

L'imagerie mentale

L'imagerie mentale reflète l'expérience sensorielle en l'absence de percept direct, résultant de processus cognitifs par lesquels à partir de la mémoire un individu parvient à recréer une expérience (Kosslyn et al., 2001) tactile, nociceptive, visuelle, motrice, auditive ou gustative. Selon une récente revue de littérature, les essais cliniques montrent des bénéfices associés à l'imagerie mentale chez des populations souffrant de douleur chronique (Jensen et al., 2012). Dans cette revue de littérature s'intéressant à l'utilisation des techniques d'imagerie fonctionnelle pour évaluer les traitements psychologiques et non pharmacologiques de la douleur, on relève que l'imagerie mentale est souvent utilisée comme groupe contrôle des études d'hypnose et que peu d'études portant spécifiquement sur l'imagerie mentale ont été

effectuées. Dans une étude portant sur la comparaison de différentes stratégies de modulation de la douleur (hypnose, relaxation, imagerie mentale et placebo), il a été démontré que même chez des participants peu hypnotisables, l'imagerie mentale parvenait à engendrer une diminution des évaluations de douleur (De Pascalis et al., 1999). Dans notre étude sur le biofeedback, 17 sujets ont indiqué avoir utilisé l'imagerie mentale (par exemple, un participant a rapporté s'imaginer se faire électrocuter pour augmenter sa douleur; alors que pour la réduire, plusieurs sujets rapportaient s'imaginer dans un endroit refuge comme un chalet ou leur lit). Paradoxalement, une proportion importante de ceux-ci provenait du groupe de faux biofeedback (10 sujets), et seulement 2 du groupe vrai biofeedback. Il est difficile de savoir si cela relève du fait qu'ils recevaient un feedback non-contingent.

Réévaluation cognitive

La réévaluation cognitive de la douleur consiste à remettre l'expérience en contexte ou à lui donner un sens différent et implique un exercice métacognitif de haut niveau. L'évaluation de la menace représentée par la douleur dépend des expériences antérieures, des connaissances, de la personnalité et des informations obtenues sur le stimulus algique (Bernard Desmeules, 2009). Il a déjà été démontré que les patients rapportant des cognitions catastrophiques rapportent un plus haut niveau d'intensité de douleur et de dysfonctionnement (Osborne et al., 2007). Inversement, le fait de croire qu'on a du contrôle sur la douleur a été associé avec un meilleur fonctionnement psychologique et physique chez des patients souffrant de douleur chronique (Jensen et al., 1994). Peu de recherches ont porté sur les mécanismes associés à la modulation de la douleur par la réévaluation cognitive. Cependant, il a été démontré que l'activité du cortex cingulaire dorsal et des cortex préfrontaux antérolatéral

et dorsolatéral a été associée à la réévaluation émotionnelle quand les participants contrôlaient la réception d'une stimulation douloureuse comparativement à lorsque celle-ci était donnée par un agent externe (Wiech et al., 2006). Récemment, une étude s'est penchée sur les patrons d'activation cérébrale associés à deux stratégies de modulation cognitive de la douleur différentes, soit l'attention et la réévaluation (Lawrence et al., 2011). Il en est ressorti que durant la réévaluation, l'activité du gyrus frontal médian, de l'amygdale, de l'aire parahippocampale, du précunéus et des gyrus temporaux moyen et supérieur était augmentée. Dans notre étude sur le biofeedback, peu de participants ont utilisé cette stratégie (7 sujets). Ceux qui l'ont fait ont principalement indiqué faire une remise en contexte (ex. : penser que cela fait partie d'une expérience et que ce n'est pas dangereux). Il est possible que cette stratégie soit plus efficace avec des patients souffrant de douleur chronique, considérant la détresse émotionnelle et la symbolique associée à leur expérience douloureuse.

Une combinaison de plusieurs stratégies

À la lumière des résultats de nos deux études, il paraît évident que la combinaison de différentes stratégies permet souvent une plus grande modulation de la douleur. Néanmoins, cela rend la comparaison d'efficacité de ses traitements plus complexe puisqu'il est souvent difficile de départager la contribution de chaque traitement en plus d'un possible effet additif de l'utilisation de plus d'un traitement. Cette conclusion s'applique au traitement par biofeedback et par la respiration. Afin de mieux déterminer les effets combinés de différents traitements, il est généralement proposé que si la combinaison de deux traitements entraîne un effet plus important qu'un seul traitement, ceux-ci ne partagent pas les mêmes mécanismes d'action. Inversement, si deux traitements qui ont démontré des effets analgésiques sont

couplés et qu'il n'y a pas d'effet additif, on suppose qu'il partage des mécanismes communs (Buhle et al., 2012). Dans la littérature, on retrouve très fréquemment des études de biofeedback dans lesquelles sont combinés un entraînement à la relaxation et une modulation de la respiration. Si on ne porte pas un soin particulier pour bien distinguer l'effet thérapeutique propre à chaque condition, il peut être tentant d'attribuer au biofeedback les effets analgésiques retrouvés. Or, celui-ci n'ajoute pas systématiquement un effet et il est coûteux en terme d'entraînement et de matériel offert comparativement à des méthodes de relaxation traditionnelle, par exemple. En ce qui concerne la respiration, on retrouve aussi plusieurs études qui allient modulation respiratoire à d'autres techniques et qui rapporte des effets analgésiques intéressants (Blanchard et al., 1991, Bertisch et al., 2009, Aggarwal et al., 2011, Busch et al., 2012). Il en ressort que les techniques de respiration gagnent à être jumelées à d'autres stratégies de modulation volontaire de la douleur.

Forces et limites

Grace à la méthodologie rigoureuse des études proposées dans cette thèse, il a été possible de comparer l'effet du biofeedback à celui d'un faux feedback et de bien contrôler un effet placebo inhérent à n'importe quel traitement. D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de différent type de biofeedback sur différentes populations. Toutefois, sur le plan clinique cette étude soulève un questionnement sur l'effet analgésique propre au biofeedback et démontre la pertinence de comparer son effet à d'autres traitements, surtout s'ils sont moins coûteux en temps et en argent ou s'ils offrent le même niveau d'analgésie. Une autre retombée positive de cette étude consiste en la démonstration de l'efficacité de stratégies de modulation de la douleur simples et accessibles à tous. Il s'agit

d'ailleurs de la première étude qui démontre que des participants peuvent volontairement activer leur mécanisme de contrôle descendant et moduler un réflexe nociceptif spinal. De même, la deuxième étude nous a permis d'évaluer l'analgésie respiratoire (phase et fréquence) sans y ajouter de facteurs confondant. Même si d'autres études devront être conduites afin de mieux comprendre les mécanismes de l'analgésie respiratoire, notre étude suggère qu'elle doit être combinée à d'autres techniques afin d'être réellement efficace.

Malgré les forces de ces deux études, plusieurs points limitent la généralisation des résultats. D'abord, il faut rappeler que nos échantillons étaient constitués de participants jeunes, sains et éduqués; il faut donc être prudent et ne pas supposer que l'effet serait le même avec une population clinique ou plus âgée. D'autre part, une meilleure caractérisation des facteurs psychologiques contribuant à la réponse au traitement aurait été intéressante. Comme il est impossible de tout mesurer, plusieurs composantes ne l'ont pas été, mais mériteraient d'être investiguées (ex. : locus de contrôle, sentiment d'efficacité personnelle, affect dépressif, etc.). Une autre limitation importante concerne la durée des entraînements proposés. Il nous est impossible de savoir si un entraînement prolongé à l'aide du biofeedback aurait mené à un effet différent ou plus important. Il est évident que tout apprentissage nécessite une période d'ajustement avant que le nouveau comportement (ou stratégie) soit acquis et aisé dans son application. La maîtrise d'une nouvelle technique peut également être anxiogène pour certaines personnes. Cette même limite se retrouve dans l'étude portant sur la respiration. Nous n'avons d'ailleurs pas mesuré le niveau de confort des participants par rapport à chaque patron de respiration. Le fait que la respiration n'était pas naturelle, mais dictée par des signaux auditifs rend également la comparaison avec des techniques de relaxation plus difficile, d'autant plus

que pendant la relaxation et la méditation, il est parfois nommément indiqué de ne pas porter attention à la respiration. Il est donc impératif de ne pas généraliser les résultats de cette étude aux techniques de méditation et de relaxation qui impliquent bien plus que la simple modulation de la respiration.

Conclusion et perspectives futures

Globalement, les résultats de nos études et de notre recension de littérature indiquent que la régulation volontaire de la douleur s'avère une piste d'intervention intéressante. Notre étude a permis de mieux distinguer l'effet spécifique du biofeedback chez une population saine. En dépit d'une tendance à mieux réguler l'amplitude de leur réflexe RIII, les participants ne parvenaient pas à obtenir une plus forte analgésie. Néanmoins, les stratégies utilisées, elles, démontraient un effet intéressant tant sur la douleur que sur la nociception spinale. D'autres recherches seront nécessaires pour déterminer dans quelle condition le biofeedback et ces stratégies sont le plus efficaces afin de mieux cibler les populations qui devraient être rejointes par ce type de traitement. Pour ce faire, obtenir une meilleure compréhension des mécanismes psychophysiologiques qui sous-tendent l'analgésie est primordiale. Dans les recherches futures, il sera pertinent de tenir compte des particularités sociales, psychologiques et physiologiques (âge, sexe, niveau d'éducation, niveau d'anxiété et de dépression, pathologie, locus de contrôle, etc.) afin de mieux caractériser les éléments qui déterminent le succès d'un traitement.

Dans notre étude sur la respiration, le protocole a été construit de façon à s'assurer qu'il était possible de bien évaluer l'effet de phase et de fréquence sans suggérer d'autres stratégies de modulation volontaire telles que la relaxation ou la méditation. Les résultats de

notre étude indiquent que le changement respiratoire n'est pas suffisant pour moduler de façon substantielle le RIII suggérant qu'il ne déclenche pas de mécanisme de contrôle inhibiteur descendant, du moins avec ce type de population. La douleur était faiblement modulée en condition d'inspiration, mais sur le plan clinique, les résultats étaient de très faible amplitude. Les mécanismes d'action de l'analgésie respiratoire demeurent incertains, mais il est aussi probable que des caractéristiques psychologiques puissent influencer la façon dont les individus répondent à ce type de traitement, notamment le niveau d'anxiété. Il serait donc pertinent de considérer plus spécifiquement cette variable lors des protocoles futurs qui pourraient aussi inclure des populations cliniques. Plus généralement, comme dans tout type de traitement, le ratio coût/bénéfice devrait être considéré lors de la prescription d'une intervention. Même si une technique s'avère efficace, il est important de déterminer si l'effet recherché peut être obtenu plus facilement et à moindre coût avec une autre intervention. Les tailles d'effet devraient aussi être mieux connues et viser à dépasser un effet qui serait purement placebo.

Bibliographie

- Adams ED, Bianchi AL (2008) A practical approach to labor support. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* : JOGNN / NAACOG 37:106-115.
- Aggarwal VR, Lovell K, Peters S, Javidi H, Joughin A, Goldthorpe J (2011) Psychosocial interventions for the management of chronic orofacial pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD008456.
- Albanese MC, Duerden EG, Rainville P, Duncan GH (2007) Memory traces of pain in human cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:4612-4620.
- Allison T, McCarthy G, Luby M, Puce A, Spencer DD (1996) Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 100:126-140.
- An X, Bandler R, Ongur D, Price JL (1998) Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology* 401:455-479.
- Andrasik F (2007) What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 28 Suppl 2:S70-77.
- Andrasik F (2010) Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleveland Clinic journal of medicine* 77 Suppl 3:S72-76.
- Angrilli A, Mini A, Mucha RF, Rau H (1997) The influence of low blood pressure and baroreceptor activity on pain responses. *Physiology & behavior* 62:391-397.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463-484.
- Argoff CE, Albrecht P, Irving G, Rice F (2009) Multimodal analgesia for chronic pain: rationale and future directions. *Pain Med* 10 Suppl 2:S53-66.
- Arsenault M, Piche M, Duncan GH, Rainville P (2013) Self-regulation of acute experimental pain with and without biofeedback using spinal nociceptive responses. *Neuroscience* 231:102-110.
- Atlas LY, Wager TD (2012) How expectations shape pain. *Neuroscience letters* 520:140-148.
- Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22:229-244.
- Bandura A (1977) Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review* 84:191-215.
- Bandura A (2003) Les effets biologiques de l'efficacité personnelle perçue. In: *Auto-Efficacité: Le sentiment d'efficacité personnelle*(Université, D. B., ed) Paris.
- Bandura A, O'Leary A, Taylor CB, Gauthier J, Gossard D (1987) Perceived self-efficacy and pain control: opioid and nonopioid mechanisms. *Journal of personality and social psychology* 53:563-571.
- Barragan Loayza IM, Sola I, Juando Prats C (2011) Biofeedback for pain management during labour. *Cochrane Database Syst Rev* CD006168.

- Bathien N (1969) [Effects of attention tests of different levels on spinal reflexes in humans]. *Journal de physiologie* 61 Suppl 2:209.
- Bathien N (1971) [Human spinal reflexes and attention levels]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 30:32-37.
- Bathien N, Hugelin A (1969) [Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 26:604-612.
- Bathien N, Morin C (1971) [Study of human spinal reflexes during selective attention tests]. *Journal de physiologie* 63:5A-6A.
- Bathien N, Morin C (1972) [Comparing variations of spinal reflexes during intensive and selective attention (author's transl)]. *Physiology & behavior* 9:533-538.
- Bentley DE, Derbyshire SW, Youell PD, Jones AK (2003) Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models. *Pain* 102:265-271.
- Berna C, Desmeules J (2009) [Cognitive and affective modulation of pain perception: mechanisms of certain clinical approaches revealed by neurosciences]. *Revue medicale suisse* 5:1352-1355.
- Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P (2001) Modulatory effects of respiration. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 90:47-56.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS (1993) Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30:183-196.
- Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R (1988) Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of neurology* 24:41-49.
- Bertisch SM, Wee CC, Phillips RS, McCarthy EP (2009) Alternative mind-body therapies used by adults with medical conditions. *Journal of psychosomatic research* 66:511-519.
- Blanchard EB, Nicholson NL, Taylor AE, Steffek BD, Radnitz CL, Appelbaum KA (1991) The role of regular home practice in the relaxation treatment of tension headache. *Journal of consulting and clinical psychology* 59:467-470.
- Bossut DF, Whitsel EA, Maixner W (1992) A parametric analysis of the effects of cardiopulmonary vagal electrostimulation on the digastric reflex in cats. *Brain research* 579:253-260.
- Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F (2003) Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain : a journal of neurology* 126:1068-1078.
- Brent M, Lobato D, LeLeiko N (2009) Psychological treatments for pediatric functional gastrointestinal disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 48:13-21.
- Brown RP, Gerbarg PL (2005a) Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: part I-neurophysiologic model. *J Altern Complement Med* 11:189-201.
- Brown RP, Gerbarg PL (2005b) Sudarshan Kriya Yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression. Part II--clinical applications and guidelines. *J Altern Complement Med* 11:711-717.
- Bruhl S, Chung OY (2004) Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 28:395-414.

- Buhle JT, Stevens BL, Friedman JJ, Wager TD (2012) Distraction and placebo: two separate routes to pain control. *Psychological science* 23:246-253.
- Busch V, Magerl W, Kern U, Haas J, Hajak G, Eichhammer P (2012) The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing--an experimental study. *Pain Med* 13:215-228.
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B (1999) Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:7705-7709.
- Calvino B (2001) Les modèles de douleur chez l'animal. *Douleur et Analgésie* 1:11.
- Castro MM, Daltro C, Kraychete DC, Lopes J (2012) The cognitive behavioral therapy causes an improvement in quality of life in patients with chronic musculoskeletal pain. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 70:864-868.
- Chalaye P, Goffaux P, Lafrenaye S, Marchand S (2009) Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity. *Pain Med* 10:1334-1340.
- Chang BH, Dusek JA, Benson H (2011) Psychobiological changes from relaxation response elicitation: long-term practitioners vs. novices. *Psychosomatics* 52:550-559.
- Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR, Jr. (1990) Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 63:559-569.
- Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM, Barbe L, Jian R (2004) Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 53:1465-1470.
- Coghill RC, Eisenach J (2003) Individual differences in pain sensitivity: implications for treatment decisions. *Anesthesiology* 98:1312-1314.
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ (1999) Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of neurophysiology* 82:1934-1943.
- Cohen J (1977) *Power analysis for the behavioral science*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, inc.
- Conrad A, Roth WT (2007) Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: it works but how? *Journal of anxiety disorders* 21:243-264.
- Cormier S, Piche M, Rainville P (2012) Expectations Modulate Heterotopic Noxious Counter-Stimulation Analgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*.
- Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655-666.
- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ (2002) Volitional control of autonomic arousal: a functional magnetic resonance study. *NeuroImage* 16:909-919.
- D'Antono B, Ditto B, Sita A, Miller SB (2000) Cardiopulmonary baroreflex stimulation and blood pressure-related hypoalgesia. *Biological psychology* 53:217-231.
- Danziger N, Fournier E, Bouhassira D, Michaud D, De Broucker T, Santarcangelo E, Carli G, Chertock L, Willer JC (1998) Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain* 75:85-92.
- De Pascalis V, Magurano MR, Bellusci A (1999) Pain perception, somatosensory event-related potentials and skin conductance responses to painful stimuli in high, mid, and

- low hypnotizable subjects: effects of differential pain reduction strategies. *Pain* 83:499-508.
- deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, Gabrieli JD, Mackey SC (2005) Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:18626-18631.
- Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 134:9-21.
- Dhanani NM, Caruso TJ, Carinci AJ (2011) Complementary and alternative medicine for pain: an evidence-based review. *Current pain and headache reports* 15:39-46.
- Dowman R, Darcey T, Barkan H, Thadani V, Roberts D (2007) Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *NeuroImage* 34:743-763.
- Duncan GH, Albanese MC (2003) Is there a role for the parietal lobes in the perception of pain? *Adv Neurol* 93:69-86.
- Edwards RR (2005) Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 65:437-443.
- Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Kessler M, Pietrowsky R (1988) Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. *Psychophysiology* 25:25-29.
- Fichtel A, Larsson B (2001) Does relaxation treatment have differential effects on migraine and tension-type headache in adolescents? *Headache* 41:290-296.
- Fields HL, Basbaum, A. I., & Heinricher, M. M. (2006) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: *Textbook of Pain* (5eme edition ed)(Elsevier, ed).
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 10:447-485.
- France CR (1999) Decreased pain perception and risk for hypertension: considering a common physiological mechanism. *Psychophysiology* 36:683-692.
- Frot M, Mauguiere F (2003) Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain : a journal of neurology* 126:438-450.
- Gauthier J, Bouchard S (1993) Adaptation canadienne-française de la forme révisée du "State-Trait Anxiety Inventory" de Spielberger. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 25:559-578.
- Gentzler AL, Santucci AK, Kovacs M, Fox NA (2009) Respiratory sinus arrhythmia reactivity predicts emotion regulation and depressive symptoms in at-risk and control children. *Biological psychology* 82:156-163.
- Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S (2007) Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain* 130:137-143.
- Grant JA, Rainville P (2009) Pain sensitivity and analgesic effects of mindful states in Zen meditators: a cross-sectional study. *Psychosomatic medicine* 71:106-114.
- Greenberg EN (2012) The consequences of chronic pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 26:64-67.
- Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H (2004) Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *Journal of psychosomatic research* 57:35-43.

- Grossman P, Stemmler G, Meinhardt E (1990) Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac parasympathetic tone during varying behavioral tasks. *Psychophysiology* 27:404-416.
- Grossman P, Tiefenthaler-Gilmer U, Raysz A, Kesper U (2007) Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychotherapy and psychosomatics* 76:226-233.
- Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM (2007) A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied psychophysiology and biofeedback* 32:1-10.
- Hellman CJ, Budd M, Borysenko J, McClelland DC, Benson H (1990) A study of the effectiveness of two group behavioral medicine interventions for patients with psychosomatic complaints. *Behav Med* 16:165-173.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S (2011) Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management* 41:1073-1093.
- Holroyd KA, Penzien DB, Hursey KG, Tobin DL, Rogers L, Holm JE, Marcille PJ, Hall JR, Chila AG (1984) Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *Journal of consulting and clinical psychology* 52:1039-1053.
- Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M (1999) Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neuroscience letters* 262:61-64.
- Iglesias SL, Azzara S, Argibay JC, Arnaiz ML, de Valle Carpineta M, Granchetti H, Lagomarsino E (2012) Psychological and physiological response of students to different types of stress management programs. *American journal of health promotion : AJHP* 26:e149-158.
- Ingvar MHJ (1999) The image of pain. In: Wall PD, Melzack M, editors *Textbook of pain* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone pp.215-233.
- Inui K, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R (2002) Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113:298-304.
- Jensen KB, Berna C, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Gollub RL (2012) The use of functional neuroimaging to evaluate psychological and other non-pharmacological treatments for clinical pain. *Neuroscience letters* 520:156-164.
- Jensen MP, Turner JA, Romano JM (1991) Self-efficacy and outcome expectancies: relationship to chronic pain coping strategies and adjustment. *Pain* 44:263-269.
- Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Lawler BK (1994) Relationship of pain-specific beliefs to chronic pain adjustment. *Pain* 57:301-309.
- Johnson KA, Hartwell K, LeMatty T, Borckardt J, Morgan PS, Govindarajan K, Brady K, George MS (2012) Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 22:58-66.

- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114:295-302.
- Keefe FJ, Block AR, Williams RB, Jr., Surwit RS (1981) Behavioral treatment of chronic low back pain: clinical outcome and individual differences in pain relief. *Pain* 11:221-231.
- Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM (2004) Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 5:195-211.
- Kenshalo DR, Jr., Chudler EH, Anton F, Dubner R (1988) SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain research* 454:378-382.
- Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR (2011) Psychological treatment of chronic pain. *Annual review of clinical psychology* 7:411-434.
- Kiernan BD, Dane JR, Phillips LH, Price DD (1995) Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain* 60:39-47.
- Kim SD, Kim HS (2005) Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hemopoietic stem cell transplantation patients. *Cancer nursing* 28:79-83.
- Kitamura Y, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S, Shimojo M, Watanabe S (1995) Pain-related somatosensory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:463-474.
- Ko YL, Lin PC (2012) The effect of using a relaxation tape on pulse, respiration, blood pressure and anxiety levels of surgical patients. *Journal of clinical nursing* 21:689-697.
- Kosek E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70:41-51.
- Kosek E, Ordeberg G (2000) Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 88:69-78.
- Kosslyn SM, Ganis G, Thompson WL (2001) Neural foundations of imagery. *Nature reviews Neuroscience* 2:635-642.
- Koush Y, Zvyagintsev M, Dyck M, Mathiak KA, Mathiak K (2012) Signal quality and Bayesian signal processing in neurofeedback based on real-time fMRI. *NeuroImage* 59:478-489.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Linzer M, Hahn SR, deGruy FV, 3rd, Brody D (1994) Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Archives of family medicine* 3:774-779.
- Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piche M (2012a) Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*.
- Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piche M (2012b) Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain* 153:1755-1762.
- Lariviere M, Goffaux P, Marchand S, Julien N (2007) Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *The Clinical journal of pain* 23:506-510.
- Lautenbacher S, Rollman GB (1997) Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical journal of pain* 13:189-196.

- Lawrence JM, Hoeft F, Sheau KE, Mackey SC (2011) Strategy-dependent dissociation of the neural correlates involved in pain modulation. *Anesthesiology* 115:844-851.
- Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC (1992) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 55-65.
- Lee MS, Pittler MH, Ernst E (2007) External qigong for pain conditions: a systematic review of randomized clinical trials. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 8:827-831.
- Lepine JP, Briley M (2004) The epidemiology of pain in depression. *Human psychopharmacology* 19 Suppl 1:S3-7.
- Maixner W, Bossut DF, Whitsel EA (1991) Evaluation of vagal afferent modulation of the digastric reflex in cats. *Brain research* 560:55-62.
- Maixner W, Randich A (1984) Role of the right vagal nerve trunk in antinociception. *Brain research* 298:374-377.
- Mantyh PW (1982) Forebrain projections to the periaqueductal gray in the monkey, with observations in the cat and rat. *The Journal of comparative neurology* 206:146-158.
- Martin SL, Kerr KL, Bartley EJ, Kuhn BL, Palit S, Terry EL, DeVentura JL, Rhudy JL (2012) Respiration-induced hypoalgesia: exploration of potential mechanisms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 13:755-763.
- Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN, Nelesen RA, Dimsdale JE (2004) Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage* 22:1151-1156.
- Melzack R, Casey K L. (1968) Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model In: *The skin sense*(D, K., ed), pp p 423-443 Thomas, Springfield.
- Melzack R, Wall PD, Ty TC (1982) Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain* 14:33-43.
- Melzack RW, P. D. (1982) La théorie du portillon. In: *Le défi de la douleur*(Stanké, C. e., ed).
- Merskey H, Bogduk N (1994) Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Un H. Merskey & N. Bogduk (Eds.). *Classification of chronic pain, IASP task force on taxonomy* (2nd ed., pp. 209-214). Seattle, WA: IASP press.
- Meuret AE, Rosenfield D, Seidel A, Bhaskara L, Hofmann SG (2010) Respiratory and cognitive mediators of treatment change in panic disorder: evidence for intervention specificity. *Journal of consulting and clinical psychology* 78:691-704.
- Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 66:355-474.
- Miller KM, Perry PA (1990) Relaxation technique and postoperative pain in patients undergoing cardiac surgery. *Heart & lung : the journal of critical care* 19:136-146.
- Mini A, Rau H, Montoya P, Palomba D, Birbaumer N (1995) Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 19:67-77.
- Morato M, Pinho D, Sousa T, Tavares I, Albino-Teixeira A (2006) Inhibition of nociceptive responses of spinal cord neurones during hypertension involves the spinal GABAergic system and a pain modulatory center located at the caudal ventrolateral medulla. *Journal of neuroscience research* 83:647-655.
- Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK (2002) Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain research &*

- management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur 7:179-184.
- Mullally WJ, Hall K, Goldstein R (2009) Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. *Pain physician* 12:1005-1011.
- Nestoriuc Y, Rief W, Martin A (2008) Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *Journal of consulting and clinical psychology* 76:379-396.
- Opsommer E, Weiss T, Plaghki L, Miltner WH (2001) Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neurosci Lett* 298:41-44.
- Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Hanley MA, Kraft G (2007) Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain* 127:52-62.
- Peretz B, Gluck GM (1999) Assessing an active distracting technique for local anesthetic injection in pediatric dental patients: repeated deep breathing and blowing out air. *The Journal of clinical pediatric dentistry* 24:5-8.
- Petrovic P, Ingvar M (2002) Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 95:1-5.
- Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M (2000) Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 85:19-30.
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D, Laurent B (1999) Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 9):1765-1780.
- Piche M, Arsenault M, Rainville P (2009) Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:14236-14246.
- Piche M, Bouin M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P (2011) Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 195:166-175.
- Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S (2005) Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 118:215-223.
- Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM, Rawlins JN, Tracey I (2001) Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:9896-9903.
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284:1979-1981.
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P (2002) Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:3206-3214.
- Posadzki P, Ernst E, Terry R, Lee MS (2011) Is yoga effective for pain? A systematic review of randomized clinical trials. *Complementary therapies in medicine* 19:281-287.
- Price DD, Harkins SW, Baker C (1987) Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 28:297-307.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B (1983) The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17:45-56.

- Rainville J, Smeets RJ, Bendix T, Tveito TH, Poiraudéau S, Indahl AJ (2011) Fear-avoidance beliefs and pain avoidance in low back pain--translating research into clinical practice. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* 11:895-903.
- Rainville P (2004) Pain and emotions. In D.D. Price and M.C. Bushnell (Eds). *Psychological Methods of Pain Control: Basic Science and Clinical Perspectives*. In: *Progress in Pain Research and Management*, pp 117-141.
- Rainville P, Bao QV, Chretien P (2005) Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118:306-318.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH (1999) Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82:159-171.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971.
- Rainville P, Fine JS, Bushnell MC, Duncan GH (1992) A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory & motor research* 9:265-277.
- Randich A, Maixner W (1984) Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 8:343-367.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P (2005) Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42:579-587.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL (2006) Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126:221-233.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ (2008) Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain* 136:250-261.
- Rokicki LA, Holroyd KA, France CR, Lipchik GL, France JL, Kvaal SA (1997) Change mechanisms associated with combined relaxation/EMG biofeedback training for chronic tension headache. *Applied psychophysiology and biofeedback* 22:21-41.
- Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, Swenson CA, Crisafi GM, Jackson MM, Bosch JA, Sheridan JF, Davidson RJ (2005) Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:13319-13324.
- Roy M, Lebus A, Hugueville L, Peretz I, Rainville P (2012) Spinal modulation of nociception by music. *Eur J Pain* 16:870-877.
- Roy M, Lebus A, Peretz I, Rainville P (2011) The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain* 15:641 e641-610.
- Roy M, Piche M, Chen JJ, Peretz I, Rainville P (2009) Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:20900-20905.
- Ruscheweyh R, Kreusch A, Albers C, Sommer J, Marziniak M (2011) The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain* 152:2662-2671.
- Salamon E, Esch T, Stefano GB (2006) Pain and relaxation (review). *International journal of molecular medicine* 18:465-470.

- Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S, Milanov I, Danilov A, Nappi G (2000a) Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia* 20:647-652.
- Sandrini G, Milanov I, Malaguti S, Nigrelli MP, Moglia A, Nappi G (2000b) Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls. *Physiology & behavior* 69:295-300.
- Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G (2006) Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 26:782-789.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC (2005) The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology* 77:353-395.
- Schaffer SD, Yucha CB (2004) Relaxation & pain management: the relaxation response can play a role in managing chronic and acute pain. *The American journal of nursing* 104:75-76, 78-79, 81-72.
- Schmahmann JD, Pandya DN (1990) Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *The Journal of comparative neurology* 295:299-326.
- Schoenen J (2000) [Treatment of tension headache]. *Revue neurologique* 156 Suppl 4:4S87-92.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature reviews Neuroscience* 12:154-167.
- Shavers VL, Bakos A, Sheppard VB (2010) Race, ethnicity, and pain among the U.S. adult population. *Journal of health care for the poor and underserved* 21:177-220.
- Sluka KA, Walsh D (2003) Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 4:109-121.
- Spielberger C. D, Gorsuch P. R, Lushene P. R, Jacobs. VAG (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Consulting Psychologists Press, Inc, Palo Alto, CA.
- Standish A, Enquist LW, Schwaber JS (1994) Innervation of the heart and its central medullary origin defined by viral tracing. *Science* 263:232-234.
- Sullivan MJL, Bishop SR, J. P (1995) The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assessment* 7:524-532.
- Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability: standards of measurement piacu (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. . *Circulation* 93:1043-1065.
- Terkelsen AJ, Andersen OK, Molgaard H, Hansen J, Jensen TS (2004) Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta physiologica Scandinavica* 180:405-414.
- Thieme K, Gracely RH (2009) Are psychological treatments effective for fibromyalgia pain? *Current rheumatology reports* 11:443-450.
- Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM (2002) Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:2748-2752.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79:105-111.

- Triedman JK, Saul JP (1994) Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. *Circulation* 89:169-179.
- Turk DC, Dworkin RH, McDermott MP, Bellamy N, Burke LB, Chandler JM, Cleeland CS, Cowan P, Dimitrova R, Farrar JT, Hertz S, Heyse JF, Iyengar S, Jadad AR, Jay GW, Jermano JA, Katz NP, Manning DC, Martin S, Max MB, McGrath P, McQuay HJ, Quessy S, Rappaport BA, Revicki DA, Rothman M, Stauffer JW, Svensson O, White RE, Witter J (2008) Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials. *Pain* 139:485-493.
- Turk DC, Meichenbaum DH, Berman WH (1979) Application of biofeedback for the regulation of pain: a critical review. *Psychological bulletin* 86:1322-1338.
- Valeriani M, Restuccia D, Barba C, Le Pera D, Tonali P, Mauguiere F (2000) Sources of cortical responses to painful CO₂ laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111:1103-1112.
- Vallerand AH, Saunders MM, Anthony M (2007) Perceptions of control over pain by patients with cancer and their caregivers. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 8:55-63.
- Veillette Y, Dion D, Altier N, Choiniere M (2005) The treatment of chronic pain in Quebec: a study of hospital-based services offered within anesthesia departments. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 52:600-606.
- Villanueva A, Fields HL (2004) Endogenous central mechanisms of pain modulation. dans *The Pain System in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians*.
- Villanueva LB, L. (2008) Les systèmes de modulation de la douleur. In: *Biologie de la douleur*(D. Bouhassira, B. C. e., ed).
- Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK (2011) Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:439-452.
- Wall P, Melzack R (2005a) Representation of pain in the brain. In: *Textbook of Pain 5 th Edition*(Elsevier, ed).
- Wall P, Melzack R (2005b) Studies of pain in human subjects: Subjective measures : Pain psychophysics. In: *Textbook of Pain 5th Edition*(Elsevier, ed).
- Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ (2006) Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:11501-11509.
- Wiech K, Tracey I (2009) The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage* 47:987-994.
- Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A (2004) Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 53:1595-1601.
- Willer JC (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3:69-80.

- Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D (1999) [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol Clin* 29:379-400.
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D (1979) Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain research* 179:61-68.
- Willis WD (1985) Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 308:253-270.
- Willis WD, Westlund KN (1997) Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14:2-31.
- Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M (2007) Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*.
- Zamir N, Maixner W (1986) The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 467:371-384.
- Zautra AJ, Fasman R, Davis MC, Craig AD (2010) The effects of slow breathing on affective responses to pain stimuli: an experimental study. *Pain* 149:12-18.

Annexe A – Questionnaires psychométriques

PCS-CF

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

CONSIGNES : Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. **Veillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.**

0	1	2	3	4
pas du tout	quelque peu	de façon modérée	beaucoup	tout le temps

Quand j'ai de la douleur...

1. J'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur
2. Je pense que je ne peux pas continuer
3. C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais
4. C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi
5. Je sens que je ne peux plus supporter la douleur
6. J'ai peur que la douleur s'empire
7. Je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses
8. Avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse
9. Je ne peux m'empêcher d'y penser
10. Je ne fais que penser à quel point ça fait mal
11. Je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse
12. Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur
13. Je me demande si quelque chose de grave va se produire

Consignes : Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à la droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **maintenant**, c'est-à-dire **à ce moment précis**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé et donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **présentement**.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. Je me sens calme	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
3. Je suis tendu (e)	1	2	3	4
4. Je me sens surmené (e)	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille	1	2	3	4
6. Je me sens bouleversé (e).....	1	2	3	4
7. Je suis préoccupé (e) par des malheurs possibles	1	2	3	4
8. Je me sens comblé (e)	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé (e)	1	2	3	4
10. Je me sens à l'aise	1	2	3	4
11. Je me sens sûr (e) de moi	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux (se)	1	2	3	4
13. Je suis affolé (e)	1	2	3	4
14. Je me sens indécis (e)	1	2	3	4
15. Je suis détendu (e)	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait (e)	1	2	3	4
17. Je suis préoccupé (e)	1	2	3	4
18. Je me sens tout mêlé (e)	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je me sens bien	1	2	3	4

IASTA (suite)

Consignes : Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à la droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **en général**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé et donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **en général**.

	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens bien	1	2	3	4
2. Je me sens nerveux(se) et agité(e).....	1	2	3	4
3. Je me sens content(e) de moi	1	2	3	4
4. Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être	1	2	3	4
5. J'ai l'impression d'être un(e) raté(e).....	1	2	3	4
6. Je me sens reposé(e).....	1	2	3	4
7. Je suis d'un grand calme	1	2	3	4
8. Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive pas à les surmonter	1	2	3	4
9. Je m'en fais trop pour les choses qui n'en valent pas vraiment la peine ...	1	2	3	4
10. Je suis heureux(se).....	1	2	3	4
11. J'ai des pensées troublantes	1	2	3	4
12. Je manque de confiance en moi	1	2	3	4
13. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
14. Prendre des décisions m'est facile	1	2	3	4
15. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.....	1	2	3	4
16. Je suis satisfait(e).....	1	2	3	4
17. Des idées sans importance me passent pas la tête et me tracassent	1	2	3	4
18. Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit	1	2	3	4
19. Je suis une personne qui a les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents	1	2	3	4