

Université de Montréal

L'effet du stress sur la douleur aiguë et chronique

par

Etienne Vachon-Pressseau

Psychologie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie recherche

mars 2013

© Etienne Vachon-Pressseau, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

L'effet du stress sur la douleur aiguë et chronique

Présentée par :

Etienne Vachon-Pressseau

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julie Carrier, présidente-rapporteuse

Pierre Rainville, directeur de recherche

Françoise Maheu, membre du jury

Jens Pruessner, examinateur externe

Nathalie Bier, représentante du doyen de la FES

Résumé

Objectif : Cette thèse a pour objectif de mieux comprendre l'effet du stress sur la douleur aiguë et chronique. **Devis expérimental :** 16 patients souffrant de douleur chronique lombalgique et 18 sujets contrôles ont participé à une étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et ont collecté des échantillons de salive afin de quantifier les niveaux d'hormone de stress (i.e. cortisol) la journée de l'étude (réponse réactive) et durant les sept jours consécutifs suivants (réponse basale). **Étude 1 :** Une première étude a examiné le lien entre les niveaux de cortisol basal, le volume de l'hippocampe et l'activité cérébrale évoquée par la douleur thermique chez des patients souffrant de douleur chronique et les sujets contrôles. Les résultats révèlent que les patients souffrant de douleur chronique avaient des niveaux de cortisol plus élevés que ceux des sujets contrôles. Chez ces patients, un niveau élevé de cortisol était associé à un plus petit volume de l'hippocampe et à davantage d'activation dans le gyrus parahippocampique antérieure (une région impliquée dans l'anxiété anticipatoire et l'apprentissage associatif). De plus, une analyse de médiation a montré que le niveau de cortisol basal et la force de la réponse parahippocampique explique statistiquement l'association négative entre le volume de l'hippocampe et l'intensité de la douleur chronique. Ces résultats suggèrent que l'activité endocrinienne plus élevée chez les patients ayant un plus petit hippocampe modifie le fonctionnement du complexe hippocampique et contribue à l'intensité de la douleur chronique. **Étude 2 :** La deuxième étude a évalué la contribution de la réponse de stress réactif aux différences interindividuelles dans la perception de la douleur aiguë chez des patients souffrant de douleur chronique et chez des sujets normaux. Les deux groupes ont montré des augmentations significatives du niveau de cortisol en réponse à des stimulations nocives administrées dans un contexte d'IRM suggérant ainsi que la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est préservée chez les patients lombalgiques. De plus, les individus présentant une réponse hormonale de stress plus forte ont rapporté moins de douleur et ont montré une réduction de l'activation cérébrale dans le noyau accumbens, dans le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex somatosensoriel primaire, et l'insula postérieure. Des analyses de médiation ont indiqué que la douleur liée à l'activité du CCA explique statistiquement la relation entre la réponse de stress et le désagrément de la douleur rapportée par les participants. Enfin, des analyses complémentaires ont révélé que le stress réduit la connectivité fonctionnelle entre le CCA et le tronc cérébral pendant la douleur aiguë. Ces résultats indiquent que le stress réactif module la douleur et contribue à la variabilité interindividuelle de l'activité cérébrale et la réponse affective à la douleur. **Discussion :** Conjointement, ces études suggèrent dans un premier temps que la douleur chronique peut être exacerbée par une réponse physiologique inadéquate de l'organisme exposé à un stress récurrent, et en un second temps, que le CCA contribuerait à l'analgésie induite par le stress. Sur le plan conceptuel, ces études renforcent le point de vue prédominant suggérant que la douleur chronique induit des changements dans les systèmes cérébraux régissant les fonctions motivationnelles et affective de la douleur.

Mots-clés : Douleur chronique, stress, IRMf, hippocampe, cortex cingulaire antérieur

Abstract

Goal : This thesis aimed at better understanding the impact of stress on acute and chronic pain. **Experimental design:** 16 patients with chronic low back pain and 18 control subjects participated in a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study and collected saliva samples to quantify the levels of stress hormone (ie cortisol) the day of study (reactive response) and during the following 7 consecutive days (basal response). **Study 1:** The first study examined the associations between basal levels of cortisol, the hippocampal volumes, and brain activation to thermal stimulations in the low back pain patients and the healthy controls. Results showed that CBP patients have higher levels of cortisol than controls. In these patients, higher cortisol was associated with smaller hippocampal volume and stronger pain-evoked activity in the anterior parahippocampal gyrus (PHG), a region involved in anticipatory-anxiety and associative learning. Importantly, the results revealed that the cortisol levels and phasic pain responses in the PHG of the patients mediated a negative association between the hippocampal volume and the chronic pain intensity. These findings support a stress model of chronic pain suggesting that the higher levels of endocrine activity observed in individuals with a smaller hippocampus induces changes in the function of the hippocampal complex that may contribute to the persistent pain states. **Study 2:** The second study assessed the magnitude of the acute stress response to the noxious thermal stimulations administered in a MRI environment and tested its possible contribution to individual differences in pain perception. The two groups showed similar significant increases in reactive cortisol across the scanning session when compared to their basal levels, suggesting normal hypothalamic–pituitary–adrenal axis reactivity to painful stressors in chronic back pain patients. Critically, individuals with stronger cortisol responses reported less pain unpleasantness and showed a reduction of BOLD activation in nucleus accumbens at the stimulus onset and in the anterior mid-cingulate cortex (aMCC), the primary somatosensory cortex, and the posterior insula during heat pain. Mediation analyses indicated that pain-related activity in the aMCC mediated the relationship between the reactive cortisol response and the pain unpleasantness reported by the participants. Psychophysiological interaction further revealed that stress reduced functional connectivity between the aMCC and the brainstem during pain. These findings indicate that acute stress responses modulate pain in humans and contribute to individual variability in pain affect and pain-related brain activity. **Discussion:** Taken together, these studies firstly support recent theories suggesting that chronic pain could be partly maintained by maladaptive physiological responses of the organism facing a recurrent stressor and secondly revealed the neural correlates of stress-induced analgesia. On a conceptual level, these findings are important because they strengthen the predominant view that chronic pain does not disrupt the acute response to stress and the sensory dimension of pain, but rather induces long-term changes in neural systems underlying affective-motivational functions.

Keywords : Chronic pain, stress, fMRI, hippocampus, anterior cingulate cortex.

Table des matières

1. Introduction	1
1.1. Brève mise en contexte historique de l'étude de la douleur	1
1.2. Relai et intégration de la nociception	5
1.2.1. Les différents nocicepteurs relaient le signal nociceptif vers la moelle épinière	5
1.2.2 La corne dorsale de la moelle épinière est un centre d'intégration du signal nociceptif ...	7
1.3. Les voies ascendantes vers les centres supraspinaux	9
1.4 La représentation cérébrale de la douleur	12
1.4.1 La conception fonctionnelle des composantes de la matrice de la douleur	13
1.4.2. Conception non spécifique de la matrice de douleur	24
1.5. La douleur chronique	26
1.5.1 La douleur chronique est associée à des changements fonctionnels et structuraux du cerveau	27
1.6. La physiologie du stress	37
1.6.1. Les effets systémiques des médiateurs de stress	40
1.6.2. L'impact du stress dans la douleur chronique	43
1.7. Les objectifs de la thèse	45
2.1. Article 1	47
2.2. Article 2	98
3. Discussion générale	137
Bibliographie	152
Annexe 1 : Liste des publications réalisées durant mon PhD	i

Liste des abréviations

aMCC : anterior mid cingulate cortex

BOLD : Blood oxygenation level-dependent

CCA : Cortex cingulaire antérieur

CPFm : Cortex préfrontal médian

(f)MRI : (functional) magnetic resonance imaging

HPA : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IRM(f) : Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)

MRV : Moelle allongée rostro-ventrale

Nac : Noyau accumbens

NPV : Noyau paraventriculaire

PHG : Parahippocampal gyrus

SI : Cortex somatosensoriel primaire

SII : Cortex somatosensoriel secondaire

SPGA : Substance grise périaqueducale

VMpo : Noyau ventropostéromédian

VPL : Noyau ventropostérolatéral

VPI : Noyau ventropostérieur inférieur

Liste des tableaux

Article 1

Table 1.....83

Table 2.....84

Article 2

Table 1.....129

Table 2.....130

Table 3.....131

Liste des figures

Article 1

Figure 1.....	76
Figure 2.....	77
Figure 3.....	78
Figure 4.....	79
Figure 5.....	80

Article 2

Figure 1.....	123
Figure 2.....	124
Figure 3.....	125
Figure 4.....	126
Figure 5.....	127
Figure 6.....	128

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Pierre Rainville, pour sa rigueur scientifique, son esprit créatif et pour les nombreuses libertés dont j'ai bénéficié. Pierre cultive une perspective humaniste de la douleur, qui gravite incontestablement autour de l'individu. Cette vision tend à se cramper à l'encontre de plusieurs modèles déterministes qui dominent présentement le terrain. Cette aspect de la compréhension de la douleur chronique pose un regard différent qui influencera sans aucun doutes mes futurs travaux de recherche.

En second lieu, je voudrais remercier Mathieu Roy pour ses contributions qui avaient davantage allure d'une co-supervision. Les journées/soirées consacrées à la discussion de nos résultats ont été les fondements de cette thèse. Je prends également le temps de souligner les capacités de Marc-Olivier Martel à travailler avec des populations cliniques qui ont grandement facilité la réalisation de cette thèse.

J'adresse également de sincères remerciements à Philip Jackson, Sonia Lupien et Michael Sullivan qui ont accepté de collaborer et de rendre cette thèse possible.

Enfin, je tiens à remercier Sylvia, ma conjointe, pour son support affectif (mais également scientifique) nécessaire à la réalisation de cette thèse. Merci spécialement à Jean-François, Pierre, Frédéric, et François et à mes parents pour le support moral.

1. Introduction

Cette thèse a pour but de déterminer l'influence du stress sur les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le traitement de la douleur aiguë et de la douleur chronique. En premier lieu, cette introduction présente les mécanismes des récepteurs périphériques impliqués dans la transmission de l'influx nociceptif et ceux responsables de la régulation et de l'intégration du signal nociceptif au sein de la moelle épinière. Suivra une description des principales voies ascendantes relayant l'influx nociceptif vers les centres supraspinaux et une mise à jour sommaire de l'avancement des connaissances sur le traitement cortical de l'information nociceptive. En second lieu seront exposés les principaux mécanismes neurophysiologiques associés à la douleur chronique et à la réponse de stress. Deux articles empiriques traitant des liens fonctionnels et anatomiques entre la réponse de stress et la douleur chez des patients souffrant de douleur chronique lombalgique idiopathique et chez le sujet sain suivront. Une discussion mettra ensuite en perspective ces résultats en lien avec les modèles théoriques dominants. Enfin, trois articles supplémentaires rédigés durant ma période doctorale sont référés en annexe, ces derniers traitant des mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la perception de la douleur d'autrui et son influence sur la douleur d'un observateur.

1.1. Brève mise en contexte historique de l'étude de la douleur

Selon le philosophe Thomas Kuhn, la connaissance scientifique se fonde sur un paradigme spécifique, proposé à un moment critique dans le temps, et qui sert de fondement à la recherche de la discipline (Kuhn, 1983). Chaque paradigme possède un noyau central (système d'axiomes sur lequel repose les fondements du paradigme) et une

ceinture (système plus souple permettant au paradigme d'être modifié, voir de se renouveler). Suite à une accumulation de données incompatibles avec le cœur du paradigme, des visions alternatives entrent en compétition et un nouveau paradigme est établi afin de permettre la réconciliation avec l'avancement des connaissances. L'étude de la douleur ne fit pas exception et les diverses interprétations des mécanismes furent profondément marquées par le contexte historique.

Au temps de l'Antiquité, Claude Galien croyait que le cerveau et la moelle épinière faisaient le pont entre l'âme et le comportement (Rey, 2011). Galien faisait la distinction entre les nerfs sensitifs et les nerfs moteurs. Il avance à tort que les nerfs sensitifs étaient mous et les moteurs étaient durs, précisant que le mou est plus susceptible de s'imprégner d'une sensation alors que le dur est propice à l'action! Pour Galien, l'impression d'une sensation est acheminée à la conscience par le *Pneuma*. Ainsi, dès l'antiquité, on croyait que la perception émanait d'une impression, de la conductance (via les nerfs qui agissaient comme des cordes qui pouvaient se rompre si trop tendues) et de la conscience. Selon Galien, la douleur était une impression intense qui permettait la protection de l'organisme contre les blessures. Un des apports considérables de Galien est la mise en place d'un système de classification des différents types de douleur; pulsative (inflammation), gravative (organes internes), tensive (tension ou extension) et pongitive (douleur aiguë) (Rey, 2011). Ce système permettait une description fidèle des attributs de la douleur permettant la déduction des processus neurophysiologiques impliqués dans la perception de la douleur. Les écrits de Galien continueront d'influencer la pratique de la médecine et la compréhension du système nerveux central durant près de 2000 ans. Comme l'explique

Paul Glimcher dans *Decision, Uncertainty and the Brain* «Being a doctor and not knowing exactly what Galen has written about every organ and every disease would have been unthinkable before 1800 as being a doctor without going to medical school would be today [...] Galen's work was monumental. And it would be fairly accurate to say that in the year 200 his books represented the accumulated anatomical and medical knowledge of human history. But with the rise of medieval Scholasticism his work became more than a compilation of existing knowledge. They became the unquestionable authority on all things medical. The Scholastic was marked by a turn away from direct observation and towards a study of *The Ancients*. The dominant view of this period was that the Greeks, and to a lesser extent the Romans, had gained an essentially complete knowledge of the universe.» (Glimcher, 2003).

Il fallut attendre le début de la Renaissance pour voir la contestation de la tradition philosophique des anciens Grecs et des dogmes chrétiens. Parmi ceux-ci, le philosophe anglais Francis Bacon fut l'un des pionniers dans la réforme de la pensée scientifique. Bacon remit littéralement en question le mode d'acquisition des connaissances (Deleule, 2010). Selon la tradition aristotélicienne, la connaissance repose sur la déduction, alors que Bacon proposait dans *Novum Organum* d'utiliser le raisonnement empirique inductif pour comprendre les phénomènes naturels. Ainsi, alors que la tradition se basait sur l'observation et la description du phénomène pour inférer le processus (cette fameuse inférence inversée, encore très présente chez les chercheurs en neuroimagerie), les philosophes modernes proposent plutôt la méthode expérimentale, fondement de la science moderne. Inspirés par la révolution copernicienne et par les avancés mathématiques

permettant d'expliquer et de prédire le mouvement des planètes, plusieurs chercheurs ont adopté une vision déterministe du comportement humain. Selon le paradigme dominant de cette époque, il serait possible de définir le comportement humain à partir des contingences stimulus-réponse. Par exemple, dans son ouvrage *Traité de l'homme*, Descartes réfère au corps humain comme une machine complexe. Descartes propose une vision très linéaire de la douleur, qui agit tel un système d'alarme, où l'influx nociceptif est transmis directement à la glande pinéale (ou résidait la conscience) avant de retourner vers les muscles pour évoquer une réponse physiologique de retrait (e.g. un jeune garçon qui retire son pied trop près du feu). Descartes concevait ainsi la douleur comme un système d'alarme. Ces travaux ont grandement inspiré le physiologiste Charles Sherrington, qui montra qu'un influx nociceptif entrant dans la corne dorsale de la moelle épinière génère l'activation de motoneurones de la corne ventrale et une réponse motrice de retrait. Sherrington proposa que le comportement humain reflète plusieurs niveaux de réflexes activées par les stimuli de l'environnement. Ainsi, au tournant du XXe siècle, Sherrington définit la douleur comme : «the psychological adjunct of a protective reflex» (Cervero, 2012).

Au XXe siècle, la venue de plusieurs techniques d'investigation du fonctionnement du système nerveux permet de mieux comprendre la douleur. Aujourd'hui, le paradigme dominant reconnaît les multiples dimensions de la douleur. À titre d'exemple, les processus physiologiques associés au traitement nociceptif peuvent être dissociés selon qu'ils sont liés plus spécifiquement aux réponses automatiques motrices, autonomiques et hormonales, ou aux aspects discriminatifs codant pour le type de douleur (brûlure, coupure, sensibilisation...) et son intensité, ou encore aux réponses affective/motivationnelle

inhérente à cette expérience. De plus, les dimensions psychologiques de la douleur sont aujourd'hui bien établies. La douleur permet notamment d'apprendre à prévenir une menace pour l'organisme, d'adopter des comportements d'évitement et de protection afin de protéger une blessure durant la guérison, et de motiver l'organisme à communiquer sa souffrance afin de signaler le danger potentiel à ses congénères ou de recevoir le support nécessaire. Il est dès lors peu surprenant de voir à quel point la définition proposée par l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur diffère de celle de Sherrington: «An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage» (www.iasp-pain.org).

1.2. Relai et intégration de la nociception

1.2.1. Les différents nocicepteurs relaient le signal nociceptif vers la moelle épinière

Les nocicepteurs sont des terminaisons libres possédant des récepteurs sensibles aux stress mécanique et thermique, à la détérioration cellulaire (glutamate, potassium, ATP), aux intrusions de parasites (histamine, protéinase, ...) ainsi qu'aux activités des systèmes immunitaire et hormonal (cytokines, somatostatine). Il existe trois principaux types de nocicepteurs aux propriétés anatomiques, physiologiques, et chimiques distinctes : les fibres polymodales non myélinisées du groupe C (conduction lente à moins de 2m/sec), les fibres myélinisées du groupe A-δ de type mécanique (conduction rapide à environ 15m/sec), et les fibres myélinisées du groupe A-δ de type mécano-thermique (conduction rapide à environ 25m/sec.). Les fibres C sont majoritairement polymodales (i.e. mécanique

et thermique) et responsables de la sensation de brûlure subséquente aux stimulations nociceptives d'origine thermique, mécanique ou chimique. Les fibres C représentent les trois-quarts des fibres périphériques. Des enregistrements unitaires ont montré que ces cellules possèdent un seuil d'excitabilité variant entre 39-41 C° et montrent une réponse monotonique sensible aux phénomènes de sensibilisation et de fatigue (LaMotte & Campbell, 1978; Slugg, Meyer, & Campbell, 2000). Ces fibres jouent un rôle important dans la détection des stimuli nociceptifs car leur excitation corrèle fortement avec le jugement de douleur chez l'humain (LaMotte & Campbell, 1978). Les fibres A- δ montrent majoritairement des seuils d'excitation élevés, un fort taux de réponse aux stimulations, et une meilleure capacité à discriminer l'information que les fibres C. Les récepteurs de type A- δ sont sensibles aux stimuli mécaniques et/ou thermiques et chimiques. Deux principaux sous-types de fibres A- δ présentent des caractéristiques mécano-thermiques complémentaires (Treede, Meyer, Raja, & Campbell, 1995). Les cellules de type I sont excitables par des afférences nociceptives de genre mécanique, mais difficilement excitables par les stimuli thermiques. Effectivement, ces récepteurs ont un seuil d'excitabilité moyen de 53°, des latences de réponse de plusieurs secondes, et montrent un pattern tonique atteignant une réponse maximale après une vingtaine de secondes. Inversement, les cellules de type II possèdent des seuils d'excitabilité beaucoup plus bas (46°) et montrent des réponses phasiques à adaptation rapide.

Les différentes propriétés des nocicepteurs génèrent une perception douloureuse en deux temps. Ce phénomène résulte des différentes vitesses de conduction entre les fibres C

et A- δ . En premier lieu, les fibres partiellement myélinisée A- δ sont responsables d'une première perception brève et aiguë spécifique à la localisation de la douleur, alors qu'en un second temps, les fibres C véhiculent une sensation de brûlure diffuse indifférente à la modalité du stimulus. Ainsi, un blocage par compression des fibres myélinisées élimine uniquement la première phase de la sensation douloureuse, et non la seconde (Marchand, 2005).

1.2.2 La corne dorsale de la moelle épinière est un centre d'intégration du signal nociceptif

La matière grise de la moelle épinière est fonctionnellement divisée en une corne dorsale, recevant les afférences sensorielles des ganglions rachidiens, et une corne ventrale regroupant les neurones moteurs Alpha qui quittent la moelle pour innerver la membrane musculaire. L'information nociceptive captée par les branches à terminaison libre est relayée, via le neurone primaire, vers la couche marginale (I), la substance gélatineuse (II), les couches profondes de la corne dorsale (IV-V), la zone intermédiaire et la corne ventrale (VII-VIII) de la moelle épinière. La corne dorsale de la moelle épinière est constituée d'interneurones formant un vaste réseau intrinsèque excitateur/inhibiteur, de neurones propriospinaux permettant la communication entre les segments de la moelle, et de neurones de projection à large corps cellulaire dont les axones vont décussar pour innerver des cibles supraspinales telles que le thalamus, la substance grise périaqueducule (SPGA), la région parabrachiale du pont et la formation réticulée (Craig, 2003).

La majorité des neurones nociceptifs de la moelle épinière sont localisés dans la

couche marginale de la corne dorsale. Le rôle fondamental de ces neurones est de relayer l'information nociceptive en provenance des nocicepteurs périphériques vers diverses régions du système nerveux central. Les neurones des couches IV-V sont dits à large fonction dynamique car ils répondent à la fois aux stimulations tactiles non douloureuses des fibres A- β et au signal nociceptif des fibres A- δ . Ces neurones intègrent un signal sur l'ensemble du spectre somatique et sont à la base de plusieurs réflexes moteurs. Enfin, les neurones des couches VII-VIII sont de larges neurones sensibles à des stimulations tactiles et nociceptives en provenance de plusieurs régions somatiques éloignées (voir même parfois bilatérales) (Craig, 2003).

La moelle épinière n'est pas simplement un relai «passif» vers les centres supérieurs. Au contraire, la moelle épinière joue un rôle actif car l'activité nociceptive est modulée dès son entrée dans la corne dorsale. À titre d'exemple, tel que postulé par la théorie du portillon, les afférences sensorielles (A- β) vont exciter les interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse et réduire l'intensité du signal nociceptif transmis par les neurones de projection de la couche V vers les centres supérieurs (Melzack & Wall, 1965). En plus de ce système inhibiteur local, la corne dorsale est la cible d'importantes projections enképhalinerigiques, sérotoninerigiques et noradrénerigiques descendantes permettant la régulation du signal nerveux. Ce second mécanisme est dit diffus, car il ne cible pas seulement le métamère du foyer douloureux, mais plutôt l'ensemble des afférences nociceptives. Le modèle des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs est composé de deux principales voies parallèles en provenance de la SGPA au niveau du tronc cérébral. Les effets analgésiques cérébrospinaux ont été mis à jour par Reynolds (1969), qui a

montré qu'une stimulation électrique soutenue dans la SGPA du rat produit une analgésie assez puissante pour effectuer une chirurgie sans anesthésie (Reynolds, 1969). La SGPA agit sur une première voie via la moelle allongée rostro-ventrale (MRV) du bulbe rachidien qui projette aux couches superficielles de la corne dorsale par le funiculus dorsolatéral. Ce réseau facilite ou inhibe l'activité des neurones de projection de la corne dorsale grâce à un réseau complémentaire de neurones «ON» et «OFF» situé au niveau de la MRV. Les cellules «ON» facilitent la transmission du signal nociceptif, alors que les cellules «OFF» inhibent la transmission synaptique (Fields, 2004). La SGPA peut moduler l'activité des neurones de la MRV à partir d'un système opioïde endogène ou grâce à des acides aminés. Les opioïdes ont un effet analgésique en inhibant les cellules «ON» et les interneurons GABAergique qui inhibent les cellules «OFF». Le résultat est une analgésie doublement efficace. Le noyau raphé magnus, situé au milieu de la MRV, peut également moduler le signal nociceptif de la corne dorsale au niveau pré-synaptique grâce à des innervations sérotoninergiques et enképhalinergiques. Les mécanismes d'inhibition descendante implique également une seconde voie via le locus coeruleus qui agit sur la corne dorsale via le système noradrénergique qui peut faciliter ou inhiber l'activité des cellules «ON» et «OFF» grâce à des récepteurs complémentaires (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009).

1.3. Les voies ascendantes vers les centres supraspinaux

L'information nociceptive est véhiculée aux centres supérieurs du système nerveux central via plusieurs voies complémentaires formant le système antérolatérale. Les voies

ascendantes de la douleur incluent **i.** des projections directes au thalamus, **ii.** des projections aux noyaux du tronc cérébral et **iii.** des projections à l'hypothalamus.

Il existe au moins trois sous-groupes de neurones qui constituent la voie spinothalamique (W.D. Willis, 2004). Le premier est localisé dans la couche I de la corne dorsale (Apkarian & Hodge, 1989a, 1989b, 1989c) et est organisé sous forme somatotopique (W. D. Willis, Trevino, Coulter, & Maunz, 1974). Ces neurones sont spécifiques à la nociception, car ils montrent un seuil d'activation élevé correspondant à des stimulations nocives (Price & Dubner, 1977; W. D. Willis, et al., 1974) et possèdent de petits champs récepteurs qui permettent de localiser la position des stimulations thermiques (W.D. Willis, 2004). Un second groupe de neurones provient également des couches superficielles, mais répond à une large gamme de stimuli nocifs et inoffensifs (Owens, Zhang, & Willis, 1992). Enfin, un troisième ensemble regroupe des neurones à large gamme dynamique provenant des couches profondes de la corne dorsale et des couches ventrales (IV-VII) (Apkarian & Hodge, 1989a, 1989b, 1989c; W.D. Willis, 2004). Ces neurones ont de larges champs récepteurs, ne possèdent pas d'organisation somatotopique fine, et sont probablement responsables de la douleur référée (Giesler, Yezierski, Gerhart, & Willis, 1981; Owens, et al., 1992).

Les axones des neurones des couches superficielles décussent et montent dans le funiculus latéral pour innerver principalement les noyaux ventropostérolatéral (VPL), ventropostéromédian (VMpo), centrolatéral, médiodorsal, central médian et le complexe postérieur du thalamus (W.D. Willis, 2004). Les axones des neurones à larges champs dynamiques des couches profondes de la corne dorsale décussent également pour former la

voie spinothalamique antérieure et projettent aux noyaux ventropostérieur inférieur (VPI) et VPL du thalamus. L'influx nociceptif est ensuite transmis des noyaux centromédians du thalamus vers le CCA, du VMpo vers l'insula postérieure et le gyrus post central, du VPI vers l'operculum latéral et du VPL vers le gyrus post-central. La voie spinothalamique est généralement considérée responsable de conscience d'une stimulation douloureuse en provenance des nocicepteurs périphériques.

Plusieurs autres voies projettent à plusieurs régions du tronc cérébral. En premier lieu, les neurones des couches superficielles innervent les neurones catécholaminergiques du tronc cérébral impliqués dans le maintien des fonctions homéostatiques et la régulation du rythme cardiaque (Loewy & Spyer, 1990), ainsi que dans la modulation descendante de l'activité nociceptive de la corne dorsale de la moelle épinière. En second lieu, les neurones provenant majoritairement des couches superficielles projettent au noyau parabrachial (jonction entre le mésencéphale et la protubérance) qui relaie l'information à l'amygdale et à l'hypothalamus afin de susciter une réponse émotionnelle rapide (Bernard, Alden, & Besson, 1993). En troisième lieu, la voie spinomésencéphalique provient des couches I et V de la corne dorsale et innerve la SPGA (Menetrey, Chaouch, Binder, & Besson, 1982) qui est impliquée dans les contrôles descendants du signal nociceptif. Enfin, la voie spinoréticulaire provient principalement des neurones localisés dans les couches profondes de la corne dorsale (V - VII) et innervent bilatéralement les structures du tronc cérébral impliquées dans la régulation homéostatique, la vigilance et l'éveil telles que le noyau sous-réticulaire, la MRV, et la moelle allongée caudale (Lima, 1990).

Il existerait également une voie spinohypothalamique relayant l'information

nociceptive de la moelle épinière directement à l'hypothalamus afin de participer à la régulation endocrinienne face à la douleur (Dado, Katter, & Giesler, 1994a, 1994b, 1994c). Notons cependant que cette voie a uniquement été identifiée chez le rat.

1.4 La représentation cérébrale de la douleur

La douleur est un phénomène multidimensionnel qui sert à motiver et adapter l'organisme afin de permettre la survie des espèces. L'arrivée de techniques non invasives d'imagerie cérébrale a permis de mieux comprendre la représentation cérébrale de la douleur qui est multifocale et distribuée sur plusieurs structures corticales et sous-corticales. Plusieurs méta-analyses ont montré que la douleur active de manière très robuste les cortex somatosensoriels primaire (SI) et secondaire (SII), l'insula et les régions antérieure et centrale du cortex cingulaire supra-calleux (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Duerden & Albanese, 2011; Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000). Ces régions ont été référées comme constituant la matrice de la douleur, car la magnitude de la réponse de ces régions corrèle fortement avec la perception de la douleur (Coghill, McHaffie, & Yen, 2003). Plusieurs études ont de plus rapporté des activations dans l'amygdale, le cervelet, le cortex moteur, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire, le cortex pariétal postérieur, les noyaux gris centraux, ainsi que certaines parties de l'hypothalamus et du tronc cérébral (Duquette, Roy, Lepore, Peretz, & Rainville, 2007). Diverses interprétations ont cependant été proposées pour expliquer le fonctionnement des mécanismes de représentations corticales de la douleur.

1.4.1 La conception fonctionnelle des composantes de la matrice de la douleur

Le courant de pensée dominant dans le domaine de la douleur suggère une dissociation fonctionnelle des composantes corticales de la matrice de douleur. Cette conception est fortement inspirée de la dissociation entre les dimensions sensorielle et affective qui sont présentes dans l'organisation neurophysiologique des voies ascendantes. Ainsi, la dimension sensorielle de la douleur est relayée via la voie spinothalamique latérale qui projettent vers SI et SII. Parallèlement, plusieurs autres voies ascendantes telles que la voie parabrachiale, hypothalamique et spinoréticulaire relayent l'influx nerveux vers les régions limbiques telles que le CCA, l'insula, l'amygdale et l'hypothalamus et seraient davantage impliquées dans l'aspect motivo-affectif de la douleur.

La dissociation de la dimension sensorielle et affective a été renforcée par Wade *et al* (1996) qui ont utilisé une analyse multimodale afin de proposer que la douleur (du moins dans sa forme chronique) soit composée de quatre stades. Les deux premiers stades seraient constitués d'une dimension sensorielle, qui permettrait d'évaluer la nature, la localisation et l'intensité de la douleur, à laquelle s'ajouteraient l'anxiété et l'affect négatif qui génèrent la dimension affective de la douleur. En plus de ces dimensions de premier ordre, un affect de second niveau permettrait d'intégrer les souvenirs, le contexte et les cognitions associés à l'expérience de la douleur. Enfin, les comportements de douleur caractériseraient la dernière dimension de l'expérience de la douleur (Wade, Dougherty, Archer, & Price, 1996). Cette vision multidimensionnelle est supportée par une série d'étude qui ont utilisé la suggestion hypnotique afin de démontrer la dissociation des dimensions sensorielle et

affective de la douleur. Notons celle de Rainville *et al.* (1999) qui a réussi à moduler le désagrément de la douleur (dimension affective) indépendamment de la sensibilité de la douleur (dimension sensorielle) (Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell, & Duncan, 1999). L'inverse s'avère cependant impossible, puisque selon la vision multidimensionnelle, le désagrément de la douleur est subséquent à la sensation de la douleur et il serait impossible de d'utiliser une intervention cognitive pour moduler la dimension sensorielle de la douleur sans influencer l'affect.

Basé sur ces conceptions théoriques, Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell (1997) ont combiné des techniques de neuroimagerie à la suggestion hypnotique afin de déterminer les substrats neuronaux impliqués dans la modulation du désagrément de la douleur induite par des stimuli présentés à intensité fixe. Cette technique a permis de montrer que le niveau d'activité dans les régions sensorimotrices primaires restait inchangé, puisque la stimulation était toujours administrée à la même intensité, alors que la suggestion hypnotique modulait l'activité du CCA et le désagrément rapporté par le sujet (Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell, 1997). Utilisant le procédé inverse, le même groupe a montré que la modulation de la dimension sensorielle de la douleur modulait les cortex sensorimoteurs indépendamment du CCA (Hofbauer, Rainville, Duncan, & Bushnell, 2001). Notons qu'une limite conceptuelle de cette dernière étude réside dans l'impossibilité de dissocier l'intensité de la douleur de son désagrément. Malgré tout, cette série d'étude suggère une double dissociation entre l'aspect sensoriel de la douleur qui serait codé de façon prépondérante dans les cortex sensoriels et de l'aspect affectif qui serait codé de façon prépondérante dans le CCA.

1.4.1.1. Les cortex somatosensoriels

Les premiers travaux visant à déterminer le rôle du cortex somatosensoriel dans le traitement de la douleur proviennent de la neurochirurgie. Ces premières études ont montré que l'ablation du cortex somatosensoriel primaire chez des patients épileptique n'altérait pas les sensations de douleur (Head & Holmes, 1911; Penfield & Boldrey, 1937). En accord avec ces travaux, plusieurs études conduites chez le singe ont montré que très peu de neurone des cortex somatosensoriels primaires répondait à des stimulations nocives, suggérant une implication incertaine de SI dans le traitement de la douleur (Kenshalo, Chudler, Anton, & Dubner, 1988; Kenshalo & Isensee, 1983). De plus, les premières études de neuroimagerie chez l'humain obtinrent des résultats peu concluants quant à l'activation de SI dans le traitement l'influx nociceptif. Alors que Talbot *et al.* (1991) observaient une activation dans SI, Jones *et al.* (1991) ne rapportèrent aucune activation et Apkarian *et al.* (1992) constatèrent plutôt une réponse négative (Apkarian *et al.*, 1992; Jones, Brown, Friston, Qi, & Frackowiak, 1991; Talbot *et al.*, 1991). Plusieurs facteurs ont été suggéré pour expliquer les résultats parfois contradictoires concernant le rôle de SI dans le traitement de la douleur (Bushnell *et al.*, 1999). Néanmoins, l'utilisation de suggestion hypnotique suggère que SI serait davantage lié à la dimension sensorielle de l'expérience de la douleur (Hofbauer, *et al.*, 2001). En ce sens, une étude a montré qu'un patient montrant une lésion de SI ressentait l'aspect désagréable de la douleur sans en percevoir la sensation (Ploner, Freund, & Schnitzler, 1999) Enfin, plus récemment, une étude a montré que l'activité nociceptive dans les cortex somatosensoriels primaire et secondaire corrélait mieux avec l'évaluation de l'intensité de la chaleur qu'avec l'intensité de la douleur

évoquée par des stimulations thermiques administrées à différent niveau de température (Moulton, Pendse, Becerra, & Borsook, 2012). Ensemble, ces résultats suggèrent que l'activité dans SI serait davantage liée à la discrimination de l'intensité du stimulus sans être exclusif à l'expérience consciente de la douleur.

Le cortex somatosensoriel secondaire correspond à la paroi supérieure de l'operculum pariétal et est innervé par les voies ascendantes de la douleur. Garcia-Larrea propose que la seule région du cerveau possédant les caractéristiques nécessaires pour être considérées comme le cortex primaire de la douleur est la région de l'operculum médial et l'insula postérieure. Effectivement, une étude a montré que les patients montrant une lésion de l'operculum pariétal et de l'insula postérieure montraient un syndrome de douleur centrale accompagné d'une perte de thermoalgésie controlatéral à la lésion (Garcia-Larrea et al., 2010). De plus, il semblerait que cette région réponde aux stimuli nociceptifs, évoque de la douleur lorsque directement stimulée, et réduit la nociception lorsque lésée (Garcia-Larrea, 2012; Treede, Apkarian, Bromm, Greenspan, & Lenz, 2000). Bien que ces critères suggèrent l'implication de cette région dans le traitement de la douleur, un argument plus convaincant en faveur de leur spécificité aurait été de faire la démonstration que seul un stimulus nociceptif possède les propriétés nécessaires pour activer cette région. En ce sens, une étude récente semble suggérer qu'une région de l'insula postérieure et de l'operculum antérieur (cependant non médial) serait spécifiquement activé par la douleur en comparaison à une stimulation mécanique non-douloureuse, aux mouvements passifs, au chaud ou au froid (Mazzola, Faillenot, Barral, Mauguier, & Peyron, 2012). Ces résultats montrent l'implication de SII dans le traitement de la douleur et suggère une spécificité

possible dans le traitement de la douleur.

Les projections de la voie spinothalamique et l'organisation du traitement cérébral de l'information nociceptive suggèrent un rôle des cortex somesthésiques primaires et secondaires dans la douleur. Cependant l'interaction de ces cortex dans le traitement de la douleur fut jusqu'à maintenant peu étudiée. Des observations anatomiques du primate ont montré qu'une ablation de SI induit une réorganisation fonctionnelle de SII (Pons, Garraghty, & Mishkin, 1992) suggérant ainsi que le traitement de l'influx nociceptif pourrait être traité en série. Cette organisation serait cependant différente chez les petits primates, qui montrent plutôt une transmission parallèle, par des voies distinctes, du thalamus vers SI et SII. Une étude récente utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et une technique de modélisation dynamique causale révèle néanmoins que le meilleur modèle prédisant les activations du thalamus, de SI et de SII provient d'une organisation en parallèle (Liang, Mouraux, & Iannetti, 2011). Ceci implique que la réponse fonctionnelle des cortex somatosensoriels pourrait être indépendante l'une de l'autre et contribuerait différemment à l'expérience consciente de la douleur.

1.4.1.2. Le cortex cingulaire antérieur

Le CCA est une structure qui est impliquée dans la génération et la régulation des émotions (Kober et al., 2008), dans la résolution de conflit (Summerfield et al., 2006), dans le contrôle moteur (Dum, Levinthal, & Strick, 2009) et exécutif (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004), ainsi que dans le traitement de la douleur (Tracey & Mantyh, 2007). Plusieurs études animales de traçage ont montré qu'en plus de recevoir des innervations de la voie spinothalamique (Dum, et al., 2009), le CCA projette vers les

noyaux gris centraux, l'amygdale, le thalamus et la voie spinothalamique (Shackman et al., 2011) et représente un carrefour où l'information sur la douleur pourrait être liée à des centres de moteur responsables de l'expressivité faciale des émotions et l'adoption de comportements motivés par un stimulus aversif (Shackman, et al., 2011).

Comme mentionné précédemment, plusieurs études ont proposé que le CCA serait davantage impliqué dans le traitement de la dimension affective de la douleur (Rainville, et al., 1997; Tolle et al., 1999). Notons également deux études animales de Johansen *et al.* qui ont montré que le CCA contribue aux conséquences affectives immédiates d'un stimulus nociceptif et à l'apprentissage d'évitement secondaire à la douleur. Les auteurs ont premièrement utilisé le modèle de douleur par induction de formol chez le rat permettant de mesurer simultanément les comportements reflétant à la fois les paramètres du stimulus (e.g. intensité et la localisation de la douleur) et le désagrément de la douleur. Les auteurs ont ainsi quantifié l'intensité de la douleur par les comportements nociceptifs (léchage et retrait de la patte) et la composante affective par évitement du lieu conditionné en association avec l'induction de formol. Les résultats ont montré que la destruction des neurones de la région antérieure du cortex cingulaire réduit uniquement les comportements d'évitement (mais non les comportements nociceptifs) de l'animal (Johansen, Fields, & Manning, 2001). Ces résultats suggèrent que le CCA est impliqué dans les comportements affectifs de la douleur. De plus, le même groupe a montré qu'une micro-injection d'acide aminé (acide kynurenic) dans le CCA du rat soumis à un paradigme de conditionnement aversif de lieu favorisait les comportements d'évitement alors que l'administration d'un antagoniste bloquait le conditionnement. Ces résultats suggèrent que l'ACC est suffisant

pour apprendre à éviter la présence de nociception (Johansen & Fields, 2004). Ensemble, ces données suggèrent que le CCA est une niche multi-modale impliqué dans le traitement motivationnel-affectif (désagrément) de la douleur et la réponse d'évitement.

1.4.1.3. L'insula

Plusieurs études de neuroimagerie ont indiqué que le cortex insulaire est impliqué dans le traitement de la douleur (Duerden & Albanese, 2011) et que les patients cérébraux lésés au niveau de l'insula montrent une diminution des réponses émotionnelles et d'évitement (Berthier, Starkstein, & Leiguarda, 1988). Chez les patients épileptiques, une stimulation directe de l'insula révèle une organisation topographique où uniquement l'insula postérieure génère des sensations somesthésiques (douloureuses ou non-douloureuses) (Mazzola, Isnard, Peyron, & Mauguiere, 2012). Une étude récente utilisant l'IRMf supporte une telle ségrégation fonctionnelle. Dans cette étude, les auteurs ont demandé aux participants d'estimer l'amplitude d'une stimulation douloureuse ou d'une stimulation visuelle. Les résultats soulignent que seule la région de l'insula postérieure est impliquée dans le traitement de l'information nociceptive. Inversement, la région antérieure servait plutôt à estimer la sensation ressentie indépendamment de la modalité du stimulus (Baliki, Geha, & Apkarian, 2009). Ces dernières études proposent une dissociation anatomique et fonctionnelle du cortex insulaire dans le traitement de la douleur.

L'insula ne se limite pas seulement au traitement de la douleur, mais accomplit plusieurs autres fonctions homéostatiques. Inspiré par les théories des émotions de William James, A.D. Craig a proposé que l'insula antérieure permettrait l'intéroception de l'état homéostatique du corps (e.g. la faim, la soif, la température, la douleur etc). Ainsi, une

étude IRMf a montré que porter attention aux fréquences de son rythme cardiaque recrute l'insula et le CCA et que l'activité dans l'insula antérieure droit corrèle avec le taux de précision à la tâche. Enfin, le volume de la matière grise de l'insula droit était également associé à la précision à la tâche et au rapport subjectif de l'intéroception ressentie par le participant (Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman, & Dolan, 2004). Ensemble, ces études suggèrent que l'insula postérieure pourrait être impliquée dans le traitement de l'influx nociceptif, alors que l'insula antérieure serait davantage impliquée dans l'estimation et l'intéroception de l'état émotif associé à la douleur. Comme les choses sont rarement simples en science, l'équipe d'Antonio Damasio, un supporteur notoire de la théorie de James et du rôle de l'insula dans la conscience (Damasio, 2000), vient de publier une étude de cas où un patient atteint de lésions étendues des cortex insulaires, du cortex cingulaire et du cortex médian préfrontal conserverait les capacités d'intéroception (Damasio, Damasio, & Tranel, 2012). Les auteurs suggèrent une hypothèse alternative où la conscience de l'état du corps émergerait plutôt d'un réseau connectant le thalamus, le tronc cérébrale et les cortex médians postérieurs.

Enfin, d'autres évidences suggérant une organisation topographique (antérieur vs postérieur) et non-spécifique de l'insula proviennent des recherches sur l'empathie envers la douleur observée chez autrui. Parmi celles-ci, une des plus influentes reste sans doute l'étude de Singer, Seymour, O'Doherty, Kaube, Dolan, & Frith (2004), qui a comparé la réponse hémodynamique induite par une stimulation douloureuse (condition soi) à celle induite par l'administration d'une stimulation douloureuse au partenaire amoureux de la participante (condition empathique). Les résultats montrent que l'insula antérieure et le

CCA s'activent dans les conditions «soi» et «empathique», et que le niveau d'activation du CCA est directement corrélé avec les scores individuels d'empathie. Ceci suggère que l'empathie portée envers la douleur d'autrui recrute exclusivement les aires corticales normalement impliquées dans le traitement de la dimension affective de la douleur (Singer et al., 2004). Plusieurs études subséquentes ont utilisé un autre type de paradigme expérimental afin d'étudier la question sous un angle différent. Par exemple, Jackson, Meltzoff, & Decety (2005) ont présenté des images de pied et de main dans des situations neutres ou douloureuses et demandé aux observateurs d'évaluer le niveau de douleur ressenti par le modèle de la photo. Les résultats montrent que le CCA, l'insula antérieure, le cervelet et le thalamus étaient davantage sollicités durant la présentation d'images à connotation douloureuse. Ces résultats suggèrent que le CCA et l'insula antérieure forment un réseau qui s'active à la douleur observée chez autrui en l'absence d'influx nociceptif (non spécificité de l'insula antérieure).

1.4.1.4. Le système limbique : les rôles de l'amygdale, la SPGA et de l'hippocampe

Le système limbique contribue à la peur et à l'anticipation qui jouent un rôle important dans l'expérience de la douleur. Plusieurs études ont ainsi suggéré un rôle pour l'amygdale dans le traitement de la douleur (Apkarian, et al., 2005; Duerden & Albanese, 2011) et dans la détection de stimuli saillants (Anderson & Phelps, 2001). Des études animales ont montré que le noyau latéral de l'amygdale reçoit les projections de la voie spinothalamique (Phelps & LeDoux, 2005), alors que le noyau centro-médian est directement innervé par la voie parabrachiale (Bernard, et al., 1993). Basé sur les modèles pavloviens d'apprentissage aversif, certains auteurs ont proposé que le noyau latéral de

l'amygdale est responsable de l'apprentissage par association, de l'anticipation de la douleur (via des connections avec les lobes frontaux), et de la réponse motrice (via des connections avec le CCA) (Simons et al., 2012). Plusieurs modèles ont montré que l'apprentissage instrumental repose principalement sur l'erreur de prédiction (i.e. un événement qui est inattendu) et non sur la valeur intrinsèque aversive du stimuli inconditionnel (Sutton & Barto, 1981). En accord avec cette théorie de l'apprentissage, les neurones du noyau latéral de l'amygdale répondent préférentiellement à des événements inattendus (Belova, Paton, Morrison, & Salzman, 2007). Complémentairement, l'expressivité du conditionnement acquis s'effectue via le noyau central de l'amygdale qui projetterait vers la SPGA et l'hypothalamus (McNally, Johansen, & Blair, 2011). Ces résultats suggèrent que l'amygdale participe à l'apprentissage associatif d'un événement aversif et contribue à la dimension cognitivo-affectives d'un événement douloureux.

Tel que décrit précédemment, la SGPA est un centre de contrôle des mécanismes d'inhibition descendante de la nociception spinale. Il a récemment été suggéré que la SPGA joue un rôle beaucoup plus vaste que le traitement de l'influx nociceptif et qu'elle soit également impliquée dans la régulation des émotions (Bandler & Shipley, 1994; Buhle et al., 2012). Chez l'humain, la SPGA serait recrutée par l'exclusion sociale (Eisenberger, Gable, & Lieberman, 2007), par des sons désagréables (Zald & Pardo, 2002) et durant l'écoute de musique plaisante (Blood & Zatorre, 2001). Certains auteurs ont récemment avancé que la SPGA pourrait être responsable de la plasticité synaptique observée dans les noyaux basolatéraux de l'amygdale permettant ainsi l'apprentissage pavlovien (McNally, et al., 2011). Effectivement, une étude influente a montré que l'inactivation pharmacologique

de la SPGA atténue la réponse dans l'amygdale et interfère avec l'acquisition du conditionnement classique (Johansen, Tarpley, LeDoux, & Blair, 2010). Ces résultats indiquent que la SPGA code l'erreur de prédiction et est un élément important de la voie relayant les signaux aversifs vers l'amygdale et peut ainsi jouer un rôle dans l'apprentissage liée à la douleur.

L'anxiété joue un rôle important dans la modulation de la douleur et plusieurs études ont montré son rôle dans l'anticipation de la douleur. Ploghaus, *et al.* (1999) ont dissocié les substrats neuronaux activés durant l'expérience de douleur et l'anticipation d'une douleur expérimentale associée à la présentation d'un indice visuel lumineux. Les résultats montrent que l'anticipation de la douleur active le cortex frontal médian, l'insula antérieure et le cervelet postérieur, alors que la stimulation nociceptive active plutôt le CCA, l'insula médiane et le cervelet antérieur (Ploghaus *et al.*, 1999). Le groupe de Ploghaus et Tracy a également étudié l'effet de l'anxiété sur la douleur. Ces auteurs ont utilisé un indice visuel pour prédire la venue d'une stimulation peu douloureuse (condition anxiété faible) ou d'une stimulation aléatoire (condition anxiété élevée). Les résultats de cette étude montrent qu'à intensité équivalente, les stimulations de la condition «anxiété élevée» étaient perçues plus douloureuses que celles de la condition «anxiété faible». De plus, une augmentation de l'activité au sein du complexe hippocampique suggère son implication dans l'ancrage d'un événement aversif dans un contexte anxiogène (Ploghaus *et al.*, 2001). En ce sens, dans une troisième étude, Ploghaus *et al.* (2000) ont utilisé des indices visuels qui étaient appariés à des stimulations douloureuses ou non douloureuses permettant au sujet de prédire l'intensité de la stimulation qui allait lui être administrée à chaque essai. Les auteurs ont

montré que l'hippocampe était activée lorsque qu'une stimulation douloureuse était administré alors qu'une stimulation non douloureuse était prédite par le stimuli visuel (Ploghaus et al., 2000). Cette erreur de prédiction favoriserait l'adoption de comportements défensifs en anticipation du pire scénario possible (Gray & McNaughton, 2003) lorsque exposé à une stimuli aversif.

Enfin, un autre groupe de recherche a étudié l'effet d'une menace de douleur sur la sur les circuits limbiques impliqués dans l'anticipation d'un événement douloureux. À cette fin, les auteurs ont développé un paradigme d'évitement, sous forme de jeu vidéo (du genre Pacman), dans lequel un participant devait fuir un prédateur capable de le chasser, le capturer et lui induire de la douleur (Mobbs et al., 2007). Les résultats d'IRMf montrent qu'au fur et à mesure que le prédateur se rapproche, les activations du cortex ventromédian, normalement associés à la planification de l'évitement font place à une augmentation de l'activité au sein de la SPGA. De plus, les résultats montrent que le niveau d'activation de la SGPA est directement corrélé avec la distance du prédateur : moins la fuite semble possible, plus le système désengage l'activité de haut niveau pour faire place des activités du tronc cérébral. Ces résultats confirment que le système nerveux est dynamique et engage des structures limbiques impliquées par simple anticipation de la douleur.

1.4.2. Conception non spécifique de la matrice de douleur

Plusieurs auteurs insistent sur le fait que la matrice de la douleur ne reflète pas un réseau spécifique à la douleur, mais plutôt un système attentionnel multimodal activé par la saillance d'un stimulus. L'argument repose principalement sur l'évidence qu'aucune région

de la matrice de douleur ne répond exclusivement à un stimulus nociceptif. Afin d'appuyer cette théorie de la «saillance», Iannetti et al (2008) ont mesuré les potentiels évoqués durant des séquences de stimulations au laser administrées à 4 intensités différentes (Iannetti, Hughes, Lee, & Mouraux, 2008). Tel qu'anticipé, les résultats montrent que l'intensité de la stimulation prédisait l'évaluation de la douleur ainsi que l'amplitude des composantes N1, N2 et P2 qui sont associées au traitement de la douleur. Cependant, l'amplitude du potentiel évoqué et l'évaluation de la douleur étaient dissociées en fonction de la position de la stimulation dans la séquence. Ainsi, les auteurs ont observé une diminution de la réponse neuronale associée à la séquence alors que l'évaluation de la douleur du participant demeurait la même. Les auteurs conclurent que la saillance et les processus attentionnels expliquaient davantage la réponse neurale et seraient dissociés de l'expérience douloureuse rapportée par le participant.

Ces résultats concordent avec certaines études en IRMf, dont une qui montre une diminution du signal BOLD dans les régions de la matrice de douleur lors de l'administration d'une séquence de quatre stimulations thermiques douloureuses (L. R. Becerra et al., 1999). Plus récemment, une étude a rapporté que les régions cérébrales référées comme la matrice de douleur sont activées par des stimulations visuelles, auditives, tactile non-douloureuses et nociceptives (Mouraux, Diukova, Lee, Wise, & Iannetti, 2011). Cette étude montre que l'amplitude de la réponse BOLD multimodale corrélait avec l'intensité des stimuli, suggérant que la représentation de la douleur repose sur un réseau codant la saillance d'un stimulus, peu importe sa modalité.

Cette organisation non spécifique du traitement de la douleur au niveau du cortex est cependant particulièrement surprenante, puisque plusieurs résultats chez l'animal révèlent une organisation hautement spécifique des récepteurs périphériques permettant la transduction d'un stimuli nociceptif (Basbaum, et al., 2009). Il semblerait donc que la spécificité du stimulus, nécessaire à l'activation des nocicepteurs, fait place à une représentation cérébrale non-spécifique, qui s'active indifféremment de la modalité du stimulus. Les mécanismes responsables de ce changement organisationnel entre la transduction et l'intégration restent à ce jour indéterminés.

1.5. La douleur chronique

En raison de l'augmentation de l'espérance de vie des individus, les sociétés occidentales sont aux prises avec la naissance (ou la reconnaissance) d'un fléau grandissant qu'est la douleur chronique. John Bonica, fondateur de l'IASP et père des cliniques de douleur modernes insiste sur la différence fondamentale entre la douleur aiguë et la douleur chronique : «Whereas acute symptomatic pain serve the useful purpose of warning, chronic pain is a malefic force which imposes severe emotional, physical and economic stresses on the patient» (Cervero, 2012). Aux Etats-Unis, *The Institute of Medicine of the National Academies* a publié un rapport détaillé stipulant que la douleur chronique affecte au moins 116 millions d'adultes américains (ce qui représente plus que la combinaison des individus touchés par les maladies cardiaques, le cancer et le diabète). Sur le plan économique, le rapport a estimé qu'il en coûte jusqu'à 635 milliards de dollars chaque année en soins médicaux et en perte de productivité. Chez l'adulte, la prévalence de la douleur chronique

est estimée à 20% au Canada et entre 10 et 50% dans les différents pays d'Europe (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006). De plus, près de la moitié des personnes atteintes de douleur chronique sévère n'ont pas accès à un soulagement adéquat (Breivik, et al., 2006). Malgré les impacts dévastateurs de la douleur chronique sur l'individu et la société et les efforts considérables en recherche pour la contrer, aucun traitement uniforme et généralement efficace n'a à ce jour été identifié. De nouveaux modèles théoriques permettant de mieux comprendre le fonctionnement de la douleur chronique sont présentement nécessaires.

1.5.1 La douleur chronique est associée à des changements fonctionnels et structuraux du cerveau

Plusieurs études ont montré que la représentation interne du corps est modifiée chez les patients souffrant de douleur chronique. Les patients souffrant du syndrome de douleur régionale complexe montrent une sensibilité accrue du membre atteint, malgré une réduction de sa représentation somatotopique dans SI (Moseley, 2005). Similairement, les patients amputés et souffrant d'une douleur au membre fantôme montrent une réorganisation corticale au sein de laquelle la représentation du membre absent est diminuée au profit des régions somatotopiques adjacentes (Flor, Nikolajsen, & Staehelin Jensen, 2006). Enfin, les patients souffrant de douleur lombaire chronique montrent une diminution de la discrimination tactile spécifique à cette région du corps (Moseley, 2008). Ces observations suggèrent que la douleur chronique pourrait induire une réorganisation corticale de la représentation somesthésique du corps et modifier le traitement sensoriel

dans le territoire correspondant.

1.5.1.1. L'aspect psychologique dans la douleur chronique

La douleur chronique est une expérience marquée par plusieurs facteurs de personnalité tels que les croyances, l'expérience et les caractéristiques psychologiques. Deux études menées à l'échelle nationale aux États-Unis illustrent que des troubles psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété sont des facteurs psychologiques prédisposant le développement de douleur chronique (McWilliams, Cox, & Enns, 2003; McWilliams, Goodwin, & Cox, 2004). Une troisième étude épidémiologique, cette fois menée à l'échelle mondiale, montre que le trouble anxieux est fortement associé à l'expérience de douleur chronique peu importe le statut socio-économique du pays (Demyttenaere et al., 2007). En plus de l'anxiété et la dépression, certains autres traits psychologiques influencent notre perception de la douleur. Parmi ceux-ci, soulignons l'importance de la dramatisation de la douleur (une tendance à amplifier la menace que représente une douleur), qui augmentent le pronostic de chronicisation d'une douleur aiguë (Burton, Tillotson, Main, & Hollis, 1995). Dans un même ordre d'idée, les individus ayant plus de pensées catastrophiques possèdent un déficit de désengagement de l'attention d'un stimulus à connotation douloureux (Van Damme, Crombez, & Eccleston, 2004) ou d'une menace potentiellement douloureuse (Crombez, Eccleston, Baeyens, & Eelen, 1998). Les individus souffrant de douleur chronique présentent souvent des profils psychologiques avec un haut taux de pensées catastrophiques. Effectivement, ces patients sont souvent hyper-vigilants et portent davantage attention aux stimuli potentiellement dangereux dans le but d'éviter la peur engendrée par la douleur. Ainsi, l'utilisation d'expression faciale

douloureuse dans un paradigme de type «dot-probe» a permis de montrer que ces patients ont plus de difficulté à désengager leur attention d'expression faciale douloureuse (Khatibi, Dehghani, Sharpe, Asmundson, & Pouretamad, 2009). Ces résultats montrent l'influence des profils psychologiques des patients sur la douleur clinique.

Plusieurs groupes ont montré que la douleur chronique est associée à une série de modifications dans le fonctionnement des réseaux corticaux sous-jacent à la réponse psychologique et cognitive face à la douleur récurrente. Par exemple, une étude d'IRMf menée chez des patients fibromyalgiques montre que les pensées dramatiques sont associées avec l'augmentation du niveau d'activité cérébrale évoqué par une stimulation douloureuse dans SII et dans le CCA (Gracely et al., 2004). Une seconde étude effectuée chez des sujets normaux suggère que les différences interindividuelles dans la peur d'avoir de la douleur augmentent l'activité cérébrale dans les cortex frontaux et dans le précuneus. Les auteurs proposent que l'activité dans ces régions reflète une attention accrue sur soi et des processus cognitifs permettant l'évaluation et la régulation des réponses émotionnelles (Ochsner et al., 2006). Enfin, un groupe de recherche s'est questionné à savoir si la modulation de la douleur par la peur et la dramatisation de la douleur est le fruit de facilitation descendante de la moelle épinière ou s'il s'agit plutôt d'un effet uniquement cortical (Rhudy et al., 2009; Rhudy et al., 2011; Rhudy, Maynard, & Russell, 2007). À cette fin, les auteurs ont quantifié la réponse musculaire du réflexe de retrait de type RIII induit par un choc électrique douloureux sur le nerf sural afin d'obtenir une mesure indirecte de l'activité spinale. Les résultats de leurs travaux montrent que l'évaluation subjective de la douleur, et non la nociception spinale, était potentialisée par les différences

interindividuelles de pensées catastrophiques. La combinaison des résultats de ces études suggèrent que les pensées catastrophiques ne modulent pas les mécanismes d'inhibition descendante, mais engagent plutôt des mécanismes supraspinaux magnifiant la douleur via des processus affectifs et attentionnels.

1.5.1.2. Modifications fonctionnelles des lobes frontaux

D'autres groupes de recherche se sont plutôt penchés sur les modifications neurophysiologiques associées à la douleur persistante. L'observation des composantes chimiques par spectroscopie du cerveau des patients souffrant de douleur lombaire chronique montre une réduction de N acétyl-aspartate et de glucose au sein du cortex préfrontal (Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2001; Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2000). En plus de ces dérèglements biochimiques, une étude IRMf menée chez des patients atteints de douleur lombaire chronique montre que les douleurs spontanées impliquent une séquence transitoire des mécanismes corticaux préfrontaux. Durant un épisode de douleur spontané, la perception initiale de la douleur engage les aires corticales conventionnelles de la matrice de la douleur avant de faire place à une augmentation de l'activité corticale dans le cortex préfrontal médian (CPFm) durant le maintien de cette douleur (Baliki et al., 2006). Dans cette étude, l'activité du cortex préfrontal corrélait avec l'intensité de la douleur spontanée rapportée par les patients durant la séance IRMf. Dans une étude subséquente, les mêmes auteurs ont montré que les patients souffrant de douleur chronique produisaient davantage d'oscillation BOLD de hautes fréquences dans le cortex préfrontal (Baliki, Baria, & Apkarian, 2011). Ces résultats sont probants puisqu'ils montrent un patron d'activité dans les cortex frontaux qui caractériserait la condition pathologique.

1.5.1.3. Modifications fonctionnelles du système limbique

Une étude subséquente a montré que la réponse cérébrale dans le noyau accumbens (Nac) était modifiée par la douleur chronique lombalgique (Baliki, Geha, Fields, & Apkarian, 2010). Dans leur étude, les auteurs ont administré des stimulations thermiques douloureuses dans le bas du dos pour montrer qu'une réponse positive dans le Nac codait l'aspect motivationnel associé à l'apparition et la disparition d'une douleur aiguë. Il en résultait principalement que le Nac affichait une réponse inversée durant le retrait de la douleur aiguë chez les patients souffrant de douleur chronique lorsque comparé à des sujets contrôles. Une réponse négative observée dans le Nac a amené les auteurs à spéculer que la disparition de la douleur aiguë exogène signifiait le retour à une douleur persistante pour les patients (événement négatif), mais signifiait le retrait de la douleur chez les sujets contrôles (événement positif). Une analyse de coactivation a de plus révélé que le Nac était fortement connecté avec l'insula chez les sujets normaux, alors que chez les patients souffrant de douleur chronique, la connexion se faisait avec le CPFm. Similairement à l'étude décrite ci-haut, la force de la connexion fonctionnelle entre le Nac et le CPFm était associée à l'intensité des douleurs spontanées rapportées par le participant durant la séance IRMf (Baliki, et al., 2010).

Dans une étude plus récente, le même groupe a fait un suivi longitudinal chez un groupe de patients souffrant de douleur subaiguë (i.e. moins de quatre semaines de douleur chronique) afin de déterminer les facteurs prédisposant les individus à développer une douleur chronique comparativement à ceux qui récupéreront (Baliki et al., 2012). À cette fin, un groupe de patients fut suivi une année complète durant laquelle quatre séances

d'IRMf ont été tenues. Les résultats montrent que dès la séance initiale, la connectivité fonctionnelle entre le Nac et le CPFm permettait de catégoriser les patients qui développeront de la douleur chronique une année plus tard (Baliki, et al., 2012). Ensemble, ces études démontrent l'importance des régions limbiques et suggèrent un rôle de mécanismes motivationnels dans le développement et le maintien de la douleur chronique.

Plusieurs études ont également montré que la douleur chronique est associée à des modifications fonctionnelles dans la formation hippocampique. Par exemple, les patients souffrant de troubles somatoformes douloureux présentent une réponse accrue à la douleur thermique dans le complexe hippocampique (Gundel et al., 2008) et l'activité observée au sein de l'hippocampe serait liée aux douleurs physiques quotidiennes (Gondo et al., 2012). Les patients souffrant de migraines affichent également de fortes réactions à la douleur thermique dans le lobe temporal antérieur médian (Moulton et al., 2011). Fait intéressant, les patients migraineux ayant subi un nombre élevé de crises montrent de plus petits volumes hippocampiques (cependant non différents des sujets contrôles en moyenne), et une réduction de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe avec les régions du cerveau impliquées dans le traitement de la douleur thermique (Maleki, Becerra et al., 2012). Enfin, une étude animale a révélé que la douleur neuropathique induit une diminution de la neurogénèse et de la plasticité synaptique au sein de l'hippocampe (Mutso et al., 2012). Ces résultats suggèrent que les différences interindividuelles du volume de l'hippocampe et de la réponse fonctionnelle à la douleur peuvent être liées aux profils cliniques des patients.

1.5.1.4. Modifications structurelles associée à la douleur chronique

Plusieurs études ont montré que l'expérience chronique de la douleur modifie la

morphologie de plusieurs régions du système limbique et des lobes frontaux. Une étude pionnière dans le domaine a souligné que l'évaluation de la densité de la matière grise basée sur la morphométrie par voxel décèle que les patients atteints de douleur lombaire chronique ont jusqu'à 11% moins de matière grise que leur contrôle (Apkarian et al., 2004). Chez ces patients, la durée depuis la chronicisation de la douleur expliquerait entre 40 et 80% de l'atrophie cérébrale des cortex préfrontaux dorsolatéraux. Selon cette analyse, une multitude d'études ont révélé des altérations structurelles associées à la douleur chronique. Par exemple, des patients souffrant de migraine montrent une diminution de la matière grise dans les lobes frontaux, le tronc cérébral et le cervelet qui corrèle avec la fréquence et l'intensité des attaques (Schmitz et al., 2008). Une étude longitudinale suivant des patients victimes d'un traumatisme crânien indique une diminution de la matière grise dans le CCA et les cortex préfrontaux dorsolatéraux chez ceux qui ont développé des maux de tête chroniques (Obermann et al., 2009). Une diminution de l'épaisseur corticale a également été observée dans le cortex préfrontal médian, le cortex préfrontal ventrolatéral, le cortex pariétal postérieur et le striatum ventral chez des patients souffrant du syndrome du colon irritable (Seminowicz et al., 2010). Chez des patients souffrant de fibromyalgie, une diminution de la densité de la matière grise fut décelée dans plusieurs régions cérébrales incluant le cortex cingulaire, l'insula, les cortex frontaux médians et le gyrus parahippocampique (Kuchinad et al., 2007). Bien que les différentes conditions cliniques semblent montrer un patron similaire suggérant une diminution de l'épaisseur corticale ou de la matière grise dans les régions limbiques et frontales souvent impliquées dans le traitement ou la régulation de la douleur, certaines études ont rapporté un effet inverse, soit

une augmentation de la densité de la matière grise associée à la douleur chronique (Schmidt-Wilcke et al., 2007; Schweinhardt, Kuchinad, Pukall, & Bushnell, 2008). Enfin, malgré plusieurs similarités entre ces études, de récentes avancées suggèrent que différentes conditions cliniques ont une signature unique sur la densité de la matière grise (Baliki, Schnitzer, Bauer, & Apkarian, 2011).

Chez le rat, l'induction de douleur neuropathique par ligature partielle de nerfs périphériques révèle qu'une expérience chronique de douleur engendre des modifications morphologiques et fonctionnelles des neurones pyramidaux des couches 2/3 du cortex préfrontal médian (Metz, Yau, Centeno, Apkarian, & Martina, 2009). Les résultats montrent que les dendrites des neurones basaux sont plus longues, ont plus de branches, et leurs canaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA) contribuent davantage à l'activité cellulaire. De plus, le ratio des récepteurs NMDA/ α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA) corrèle négativement avec le seuil tactile des membres controlatéraux. Ces résultats sont les premiers à illustrer que la douleur neuropathique réorganise non seulement le fonctionnement du cerveau, mais également l'activité à l'échelle cellulaire.

Une autre étude a montré que la douleur chronique altérait l'intégrité de la matière blanche connectant les différentes régions du cerveau. En effet, les patients atteints du syndrome de douleur régionale complexe présentent plusieurs anomalies dans l'interaction entre la matière grise (morphométrie par voxel) et la matière blanche (imagerie par diffuseur de tension) (Geha et al., 2008). Effectivement, ces patients témoignent d'une atrophie du CPFm, mais également un remodelage des projections entre les structures corticales et d'une diminution de la matière blanche dans le corps calleux. Plus

spécifiquement, les auteurs ont observé que le remodelage des axones était associé à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le CPFm et l'insula et une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le CPFm et le Nac.

Il est important de mentionner que plusieurs études récentes suggèrent que ces modifications sont réversibles. Ainsi, les patients souffrant d'arthrite à la hanche ayant subi une intervention chirurgicale de remplacement total de la hanche et ne rapportant plus aucune douleur chronique montrent un retour à la normale de l'épaisseur corticale dans les régions qui montraient une diminution de la matière grise avant l'intervention chirurgicale (Rodriguez-Raecke, Niemeier, Ihle, Ruether, & May, 2009). De manière similaire, il a été démontré que les patients souffrant de douleur chronique dans le bas du dos qui ont suivi un traitement efficace afin de soulager leur douleur affichent un retour à la normale de l'épaisseur corticale et de l'activité fonctionnelle des cortex dorsolatéraux (Seminowicz et al., 2011).

1.5.1.5. Modèles neurophysiologiques de la douleur chronique

Plusieurs modèles neurophysiologiques ont été proposés afin de mieux comprendre la douleur chronique. Le groupe d'Apkarian propose que la douleur chronique soit considérée comme un état d'apprentissage continu (Apkarian, Baliki, & Geha, 2009). Ces auteurs ont suggéré que la douleur chronique représente une situation propice à un conditionnement classique entre la douleur et un contexte aléatoire. Les auteurs suggèrent également que puisque la douleur est persistante, l'extinction de la réponse au stimulus conditionné en l'absence de l'événement douloureux s'avère quasiment impossible. Dans leur modèle, l'information nociceptive associée à la douleur chronique confère des

propriétés spécifiques de consolidations et de motivations grâce aux voies ascendantes secondaires (i.e. parallèle à la voie spinothalamique) qui projettent directement au système limbique et aux cortex frontaux (e.g. via la voie parabrachiale). La signature corticale de la douleur chronique serait ainsi davantage liée à une réorganisation du système frontal et limbique qui reçoit des inputs nociceptifs au moins partiellement indépendant de l'activité observée dans la matrice de douleur généralement associé à la voie spinothalamique. En outre, l'activation du système limbique traduirait des changements dans la valeur émotionnelle ou motivationnelle de la douleur (NAc), qui peut induire un apprentissage associatif (amygdale), une consolidation de l'événement en lien avec des informations contextuelles (hippocampe), et activer des mécanismes d'inhibition descendante (SPGA).

Récemment, le groupe de Borsook a proposé un modèle théorique complémentaire à celui d'Apkarian où la réponse de stress contribuerait à la douleur chronique (Borsook, Maleki, Becerra, & McEwen, 2012). Ainsi, l'imprévisibilité et le manque de contrôle associé à la douleur chronique entrainerait une réponse pathophysiologique de stress et engendrerait les changements structurels et fonctionnels observés dans le cerveau des patients souffrant de douleur chronique. Par exemple, certaines régions comme l'hippocampe et le cortex préfrontal sont sensibles à l'action répétée de glucocorticoïdes et des acides aminés excitateurs (McEwen, 2007). Bien que cette perspective soit originale et prometteuse afin de mieux comprendre les rouages de la douleur chronique, aucune étude n'a encore directement testé le modèle de stress dans la douleur chronique. Le premier objectif de cette thèse était donc de documenter pour la première fois l'interaction entre le

stress et la douleur chronique en lien avec les modifications fonctionnelles et structurelles observées dans la douleur chronique.

1.6. La physiologie du stress

Une réponse adaptative de stress génère typiquement une cascade de réponses libérant plusieurs molécules, des médiateurs de stress, qui peuvent prendre la forme de neurotransmetteurs (e.g. noradrénaline, dopamine, sérotonine), de peptides (e.g. vasopressine) ou encore d'hormones (e.g. cortisol). La réponse de stress s'exerce via une première voie bioélectrique générant une réponse rapide et une seconde voie hormonale plus lente et diffuse. La libération rapide de catécholamines (e.g. noradrénaline) via l'hypothalamus innervant le locus coeruleus et la formation réticulée activant la médullosurrénale permet la mise en hypervigilance de l'organisme. Parallèlement, l'hypothalamus reçoit des afférences du système limbique et du cortex préfrontal et stimule la glande pituitaire via la sécrétion de corticolibérine (CRH) dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Cette dernière une fois activée sécrète une hormone corticotrope (ACTH) qui, libérée dans la circulation sanguine, stimulera la glande corticosurrénale responsable de la production du cortisol. Le cortisol est une hormone stéroïdienne qui permet l'augmentation du rythme et de la force des contractions cardiaques, la sensibilisation des vaisseaux sanguins à la norépinephrine, la régulation de la réponse immunitaire et l'augmentation de la glycémie (Nash & Theberge, 2006). Cependant, une sécrétion trop abondante de cortisol peut causer certains effets néfastes tels que de l'hypertension, l'hypercholestérolémie et une diminution de l'efficacité du système

immunitaire (Sapolsky, 1998).

Il est aujourd'hui reconnu que ces médiateurs de stress interagissent les uns avec les autres pour répondre et s'adapter à notre l'environnement. Ainsi, différents types de stresser (physique ou psychologique; prévisible ou imprévisible) et leur durée (aiguë ou chronique) nécessitent différentes réponses de l'organisme (Joels & Baram, 2009). Il a été proposé que l'action des monoamines est confinée à des sites spécifiques qui lui confèrent une fonction adaptative spécifique (Joels & Baram, 2009). Ainsi, la dopamine serait sécrétée dans le cortex frontal pour influencer la prise de décision alors que la noradrénaline serait relâchée dans l'amygdale afin d'augmenter l'attention vers les stimuli de l'environnement (Joels & Baram, 2009). Par ailleurs, les stéroïdes sont sécrétés par cycle et leur effet est diffus. Chez les mammifères, les corticostéroïdes agissent principalement sur les récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes. Contrairement aux récepteurs minéralocorticoïdes qui ont une très grande affinité pour les corticostéroïdes et qui sont majoritairement occupés lorsque le niveau de corticostéroïde est bas, les récepteurs glucocorticoïdes sont partiellement occupés et deviennent plus occupés suite à une situation stressante (Joels & Baram, 2009). Bien que la réponse des hormones de stress soit diffusée à travers le corps, la localisation des récepteurs minéralocorticoïdes (e.g. cortex frontal et hippocampe) et glucocorticoïdes (e.g. hippocampe) est organisée de manière à interagir de concert avec la réponse catécholaminergique.

En plus de la localisation spatiale, la dynamique temporelle des différents médiateurs de stress est critique dans la réponse de stress. Ainsi, les monoamines et les peptides ont une action quasi instantanée qui débute quelques secondes après un événement stressant et

qui modifie la réponse synaptique des neurones afin de promouvoir la vigilance. Cette première vague instantanée de monoamine n'est cependant pas adaptée pour influencer des processus plus soutenus tels que la consolidation d'information en mémoire déclarative (non chargée émotionnellement). Cette fonction serait davantage accomplie par des deuxième et troisième vagues de médiateur de stress. La seconde vague serait le produit de l'effet des monoamines et des récepteurs de minéralocorticoïdes qui modifieraient les facteurs de transcription de la cellule sur une échelle de quelques minutes. Enfin, un effet plus structurel et génomique des corticostéroïdes modifierait le fonctionnement de la cellule quelques heures après un stress. Cette dernière vague favoriserait la fin de la réponse de stress et le retour à la normale de l'organisme (Joels, Fernandez, & Roozendaal, 2011).

Le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus est principalement responsable de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HPA) qui génère la libération de cortisol (e.g. principal glucocorticoïde chez l'humain). L'activation du NPV et de l'axe HPA dépend de plusieurs facteurs dont le rythme circadien (Cascio, Shinsako, & Dallman, 1987), l'activation du système nerveux autonome (Swanson & Sawchenko, 1983), et l'activité nociceptive véhiculée par la voie spinothalamique (Palkovits, Baffi, & Pacak, 1999). Plusieurs structures sont responsables de la régulation de l'activité du NPV et de l'axe HPA. Notamment, l'hippocampe et le cortex préfrontal seraient impliqués dans l'inhibition de ces systèmes alors que l'amygdale et le cortex infralimbique seraient plutôt impliqués dans la facilitation de la réponse (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo, 2005).

1.6.1. Les effets systémiques des médiateurs de stress

Les travaux d'IRMf de Fernandez *et al.* ont montré qu'un stress aiguë peut modifier les réseaux cérébraux régissant différentes fonctions cognitives (Henckens, Hermans, Pu, Joels, & Fernandez, 2009; Henckens, van Wingen, Joels, & Fernandez, 2011; Qin, Hermans, van Marle, & Fernandez, 2012), attentionnelles (Hermans *et al.*, 2011) ou émotionnelles (Henckens, van Wingen, Joels, & Fernandez, 2010) chez l'humain. Par exemple, plusieurs études indiquent que la noradrénaline joue un rôle de premier plan dans l'état d'hypervigilance permettant la consolidation d'un souvenir chargé émotionnellement (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994). Une étude phare a utilisé des patients avec lésion de l'amygdale ou de l'hippocampe pour montrer que l'amygdale module l'activité hippocampique responsable de la trace mnésique d'un événement émotionnel (Richardson, Strange, & Dolan, 2004). Une étude IRMf subséquente a montré que l'activation de l'amygdale durant l'encodage et de l'hippocampe durant le rappel de stimuli à valence émotionnelle élevée pouvait être bloquée par l'administration de propranolol (un antagoniste *B*-adrenergic) (Strange & Dolan, 2004). Ces résultats sont en accord avec les travaux de Ledoux qui démontrent que les noyaux basolatéraux de l'amygdale sont responsables de l'apprentissage associatif (LeDoux, 2000) et que la noradrénaline et les corticostéroïdes augmentent l'activité glutaminergique au sein de ces noyaux (Debiec & LeDoux, 2006). Ensemble, ces études suggèrent qu'un événement chargé émotionnellement induit une réponse catécholaminergique, qui est exprimée dans l'amygdale (et probablement au sein d'un réseau de saillance à plus grande échelle), modulant le niveau d'activation de la formation hippocampique prédisant le rappel ultérieur du souvenir.

En plus du rôle de la noradrénaline, plusieurs évidences neuroanatomiques et neuropsychologiques soulignent l'influence du cortisol sur le système mnésique hippocampique. Des études animales révèlent qu'une exposition soutenue au cortisol peut engendrer des effets nuisibles principalement causés par un débalancement des différents types de récepteurs glucocorticoïdes au sein de l'hippocampe (de Kloet, Oitzl, & Joels, 1999). De plus, une surexposition au cortisol génère une diminution de la performance dans les tâches de mémoire déclarative, suggérant une altération de la formation hippocampique (Lupien & Lepage, 2001). Toutefois, une étude a montré que l'administration de métyrapone, un inhibiteur de la synthèse de cortisol, réduisait également la performance à une tâche de mémoire déclarative (Lupien et al., 2002). Ainsi, une déviation, à la hausse ou à la baisse, du niveau de base de cortisol semble produire des effets néfastes sur la performance mnésique des sujets. Ces résultats suggèrent que les effets du cortisol sur la mémoire suivraient une fonction en *U*-inversé (de Kloet, et al., 1999).

1.6.1.1. Analgésie induite par le stress

Dans une perspective évolutionniste, l'inhibition de la réponse de douleur est une composante essentielle des réponses de combat ou de fuite en cas de blessure ou de menace. Plusieurs études ont ainsi montré qu'une réponse de stress aiguë est suffisante pour inhiber le système de douleur. Plusieurs études animales ont montré que les mécanismes de régulation douleur par le stress implique une combinaison de catécholamines (Bodnar, Kramer, Simone, Kirchgessner, & Scalisi, 1983; Butler & Finn, 2009) et d'opioïdes endogènes (Akil, Young, Walker, & Watson, 1986; Willer, Dehen, & Cambier, 1981) qui modulent la réponse nociceptive des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière.

Ainsi, les premières expériences sur le sujet ont suggéré que l'administration de naloxone (un antagoniste des récepteurs opioïdes) bloque l'analgésie induite par le stress (Akil, Mayer, & Liebeskind, 1976).

Les effets cumulatifs d'un stress répétitif sur le seuil du réflexe nociceptif de flexion du membre inférieur furent étudiés chez l'humain. Dans cette étude, les auteurs ont observé que le seuil du réflexe nociceptif augmente progressivement avec la répétition du stress (i.e. choc électrique) reflétant l'effet analgésique du stress. À l'image des résultats observés chez l'animal, l'effet analgésique est bloqué, voire même inversé, par l'administration de naloxone qui produit une diminution rapide et significative du seuil de réflexe en dessous des valeurs initiales (Willer, et al., 1981). Ces résultats confirment l'implication des opioïdes endogènes dans le phénomène de l'analgésie induite par le stress chez l'humain. De plus, ils suggèrent que l'analgésie induite par le stress recrute des mécanismes de modulation descendante reposant probablement sur la SPGA et la MRV précédemment décrite chez l'animal.

Chez l'humain, une étude récente montre que les catécholamines sécrétés durant la réponse de stress réorganisent la connectivité entre les régions formant le réseau de saillance (i.e. l'CCA, l'insula antérieure, les régions temporopariétales, l'amygdale, l'hypothalamus et le tronc cérébral) (Hermans, et al., 2011). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé des vidéos avec une forte valence négative pour induire une réponse de stress chez l'observateur. Cette réorganisation responsable de la réorientation de l'attention et de la régulation des fonctions endocrines était positivement liée à la réponse interindividuelle de stress. De plus, l'administration de propranolol (blocage de la noradrénaline), mais pas de

métyrapone (diminution de la synthèse de cortisol), prévenait cette réorganisation cérébrale (Hermans, et al., 2011). Ces données sont probantes car elles montrent l'impact des médiateurs de stress (dans ce cas les catécholamines) sur la réponse cérébrale impliquée dans le traitement d'informations saillantes (réseau faisant partie de la matrice de douleur). De plus, en s'appuyant sur la non-spécificité de la réponse de la matrice de douleur, ces résultats suggèrent que les catécholamines pourraient potentiellement induire une réorganisation de la réponse cérébrale dans le traitement de la douleur.

Cette thèse avait comme second objectif de déterminer si la réponse interindividuelle de stress aiguë chez les patients souffrant de douleur chronique et chez les sujets sains était associée à l'activation du réseau de saillance et à l'intensité de la douleur perçue. Cette étude est utile car les études animales permettent d'étudier une réponse ciblée de certaines structures comme la SPGA et le MRV, mais restent très limitée pour visualiser l'effet du stress à plus grande échelle, tel que sur les réseaux corticaux impliqués dans la régulation de la vigilance et de la douleur.

1.6.2. L'impact du stress dans la douleur chronique

La douleur chronique est un état pathologique dans lequel une réponse anormale de stress peut contribuer à l'intensité de la douleur et la souffrance du patient (Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007; Turk, 2002). La douleur chronique représente une menace constante où l'incertitude et le manque de contrôle face à la situation modifient le niveau d'activité métabolique de l'organisme afin de s'adapter à la situation. À long terme, la réponse de stress peut devenir inadaptée et induire une série de modifications

physiopathologiques (McEwen, 1998b). Un tel état, qualifié de «charge allostatique», pourrait potentiellement contribuer au déclenchement, l'amplification et à la persistance de la douleur chronique (Borsook, et al., 2012). Une des conséquences possibles de la charge allostatique est une sécrétion anormalement élevée de glucocorticoïdes qui serait responsable des changements structuraux et fonctionnels observés dans la formation hippocampique (de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005; Mirescu & Gould, 2006; Sapolsky, 1985; Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990). Ces modifications neurophysiologiques sont d'un intérêt particulier puisqu'une douleur persistante induit une réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux en lien avec la formation hippocampique (Maleki, Becerra, Brawn, et al., 2012; Schweinhardt & Bushnell, 2010). Cependant, malgré un support croissant de la littérature scientifique documentant les rôles de l'hippocampe dans la réponse de stress et dans la douleur chronique, l'effet médiateur du stress entre la neurophysiologie de l'hippocampe et l'intensité de la douleur chronique n'a jamais été étudié.

L'origine des changements observés dans la formation hippocampique des patients souffrant de douleur chronique est inconnue. Fait intéressant, des études récentes ont laissé entendre que certains individus présentent un risque plus élevé de développer de la douleur persistante ou une réponse maladaptative de stress (Baliki, et al., 2012; McEwen & Stellar, 1993). Par exemple, il a été suggéré qu'un petit volume de l'hippocampe augmente la vulnérabilité au stress (Lyons, Yang, Sawyer-Glover, Moseley, & Schatzberg, 2001), l'anxiété (Karatsoreos & McEwen, 2011), à la dépression (Dedovic et al., 2010) et le développement d'un trouble de stress post-traumatique (TSPT ; (Gilbertson et al., 2002)).

Gilbertson, Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko, *et al.* (2002) ont montré que parmi les frères jumeaux homozygotes vétérans de la guerre du Vietnam, ceux qui ont développé des troubles d'origine post-traumatique présentent généralement un volume hippocampique réduit comparé à ceux n'en ayant pas développé (Gilbertson, *et al.*, 2002). De plus, cette étude montre que le petit volume hippocampique (comparable entre les jumeaux) n'est pas suffisant pour expliquer la présence des symptômes et serait davantage un facteur de vulnérabilité prédisposant certains individus à développer un trouble mental lorsqu'ils sont exposés à un traumatisme important. Ensemble, ces études suggèrent que le volume de l'hippocampe peut constituer une condition préexistante influençant le degré de résilience affichée par les organismes confrontés à un stress majeur.

1.7. Les objectifs de la thèse

La douleur joue un rôle crucial dans l'évolution et la survie des espèces. Cependant, pour une panoplie de raisons encore plus moins bien déterminées, la douleur peut devenir imprévisible, persistante et très invalidante. Il est ainsi primordial de comprendre les mécanismes responsables de la douleur chronique afin de déterminer de nouvelles avenues de recherche dans le but de soulager les patients souffrant de douleur chronique. L'objectif principal de cette thèse était de déterminer le lien entre le stress et la douleur.

Le rôle du stress dans la douleur chronique est intuitif, mais étonnamment peu étudié. Afin de mieux comprendre les liens entre le stress et la douleur chronique, nous avons examiné l'impact des niveaux de cortisol basal sur le profil clinique des patients souffrant de douleur chronique. À partir de la littérature existante, nous avons construit un protocole

de recherche combinant la prise de mesures biologiques afin de quantifier le niveau d'hormones de stress au repos (cortisol basal) et en réponse à une situation stressante (cortisol réactif), des mesures morphométriques pour quantifier le volume de l'hippocampe, des mesures d'activation cérébrale pour évaluer les réponses du cerveau à la douleur aiguë, et des mesures cliniques visant à documenter la condition douloureuse des patients. Dans un premier article, un modèle d'analyse de piste (*path analysis*) a été utilisé afin de montrer que le stress et l'activité de l'hippocampe sont médiateurs de la relation inverse entre le volume de l'hippocampe (facteur de vulnérabilité) et l'intensité de la douleur chronique rapportée par le patient (article 1 publié dans *Brain*). En un second temps, nous avons examiné les mécanismes du cortex et du tronc cérébral dans l'analgésie induite par le stress réactif chez des sujets contrôles et chez les patients souffrant de douleur chronique (article 2 publié dans *The Journal of Neuroscience*).

2.1. Article 1

Vachon-Preseau E., Roy M., Martel M.O., Caron E., Marin M.F., Chen J. Albouy G., Plante, I., Sullivan M.J., Lupien S.J., & Rainville P. (2013). The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*,136; 815-827.

Cette étude a été initiée dans le cadre d'une collaboration entre P Rainville et MJ Sullivan sur la communication de la douleur chez les patients souffrants de douleur chronique (voir liste des autres articles publiés en révision dans le cadre de cette collaboration en Annexe). L'emphase sur le stress est mon initiative (EVP) et j'ai développé le devis de recherche, j'ai coordonné/effectué l'acquisition de toutes les données neurobiologiques (cortisol, IRM et IRMf), analysé toutes ces données, et écrit l'article. M.J. Sullivan et son étudiant M.O. Martel ont contribué plus spécifiquement au recrutement et à l'évaluation clinique des patients. S. Lupien s'est ajoutée à titre de collaboratrice avec son étudiante M.-F. Marin pour l'évaluation de la réponse de stress par la mesure de cortisol (l'échantillonnage et toutes les analyses ont été effectués/coordonnés par EVP). E. Caron a contribué à l'acquisition des échantillons biologiques J. Chen, G. Albouy et I. Plante ont contribué à l'élaboration des plans d'analyse des données (morphométrie, IRMf et analyses de piste). M. Roy a contribué à l'élaboration des plans d'analyse et à la rédaction de l'article. P. Rainville a contribué à l'élaboration du devis de recherche, à l'élaboration du plan d'analyse et à la rédaction de l'article.

The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans

Vachon-Preseau, E. ^{1,2}, Roy, M. ³, Martel, M.O. ⁴, Caron, E. ^{2,5}, Marin, M.F. ⁶, Chen, J-I. ^{2,5}, Albouy, G. ², Plante, I. ⁷, Sullivan M.J. ⁹, Lupien S.J. ⁶ & Rainville P. ^{2,5,8}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montreal, Quebec, Canada

³ Department of psychology, Columbia University, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Department of Anesthesiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁵ Department of Stomatology, Faculty of Dentistry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Louis-H. Lafontaine Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

⁷ Département de l'éducation, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁸ Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC), Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁹ Department of psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

4545 Chemin Queen Mary, Montréal, QC H3W 1W4

(514)-340-3540 #3892

Summary

Recent theories have suggested that chronic pain could be partly maintained by maladaptive physiological responses of the organism facing a recurrent stressor. The present study examined the associations between basal levels of cortisol collected over 7 consecutive days, the hippocampal volumes, and brain activation to thermal stimulations administered in 16 chronic back pain (CBP) patients and 18 healthy controls. Results showed that CBP patients have higher levels of cortisol than controls. In these patients, higher cortisol was associated with smaller hippocampal volume and stronger pain-evoked activity in the anterior parahippocampal gyrus (PHG), a region involved in anticipatory-anxiety and associative learning. Importantly, path modeling—a statistical approach used to examine the empirical validity of propositions grounded on previous literature—revealed that the cortisol levels and phasic pain responses in the PHG mediated a negative association between the hippocampal volume and the chronic pain intensity. These findings support a stress model of chronic pain suggesting that the sustained endocrine stress response observed in individuals with a smaller hippocampii induces changes in the function of the hippocampal complex that may contribute to the persistent pain states.

Keywords : chronic pain; stress; fMRI; hippocampus; parahippocampal gyrus

1.Introduction

Chronic pain is a self-reinforcing pathological state in which plastic changes in the stress system may contribute to the patient's suffering and pain-related disability (Gatchel, et al., 2007; Turk, 2002). When facing prolonged, uncertain, and uncontrollable threat, the organism modifies its level of metabolic activity to adapt to environmental demands that may eventually lead to maladaptive responses inducing a series of stress-related pathophysiological strain (McEwen, 1998b). Such state has been referred to as *allostatic load* and may contribute to the triggering, the amplification and/or the persistence of the pain state (Borsook, et al., 2012). More specifically, chronic pain has been associated with a diminution of brain gray matter volume or changes in cortical thickness (Baliki, Schnitzer, et al., 2011; Kuchinad, et al., 2007) and functional reorganization of pain-related brain networks, including those related to the hippocampal formation (Baliki, et al., 2010; Baliki, et al., 2012; Maleki, Becerra, Brawn, et al., 2012; Schweinhardt & Bushnell, 2010). In addition, chronic pain patients often display a dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reflecting the major adaption imposed by the pain state that are also known to impact the hippocampal structure and functions (McEwen & Kalia, 2010). The proposed inter-relationships between maladaptive stress, chronic pain, and hippocampal functions are novel and might contribute to explaining the persistence of chronic pains state and individual differences in the intensity of clinical pain.

One of the potential consequences of allostatic load is an over-activation of the HPA axis and the subsequent structural and functional changes in the hippocampal formation due to its sensitivity to the deleterious effect of sustained high levels of glucocorticoids (de

Kloet, et al., 2005; Mirescu & Gould, 2006; Sapolsky, 1985; Sapolsky, et al., 1990). These changes may be critical when adapting to chronic pain since uncertainty about upcoming pain (Ploghaus, et al., 2000), exacerbation of pain by anticipatory anxiety (Ploghaus, et al., 2001) and negative emotions (Roy, Piche, Chen, Peretz, & Rainville, 2009) were shown to recruit the hippocampal formation. Moreover, structural and functional abnormalities in the hippocampus have been reported in an animal model of chronic pain and have been shown to predict the behavioral manifestation of anxiety and reduced extinction of contextual aversive conditioning (Mutso, et al., 2012). These findings lead to the proposition that persistent pain promotes the establishment of a rich network of aversive associations subserved by the reorganization of the hippocampus and other limbic structures (Apkarian, et al., 2009; Apkarian, Hashmi, & Baliki, 2011).

The origins of these changes are unknown and the impact of the maladaptive stress response on the pain-related response bolstering the anxiety and aversive learning processes in the hippocampal formation remains to be examined. Interestingly, recent studies have been suggesting that only a subset of individuals faced with prolonged pain or stress appears to evolve toward persistent chronic states (Baliki, et al., 2012; McEwen & Stellar, 1993). For instance, it has been suggested that smaller hippocampal volumes may increase the vulnerability for stress (Lyons, et al., 2001), anxiety (Karatsoreos & McEwen, 2011) and the development of post-traumatic stress disorder (PTSD) in individuals exposed to trauma (Gilbertson, et al., 2002). These studies suggest that the hippocampal volumes may

constitute a pre-existing condition influencing the degree of resilience displayed by the organisms facing a major stressor.

The overall portrait is that prolonged pain may constitute an allostatic load in individuals showing more stress vulnerability, inducing long-lasting plastic changes that in turn instigate a spiraling down of the patient's condition. In order to gain understanding of the relationship between these different factors, we conducted a multivariate study examining the associations between the basal levels of cortisol (the major glucocorticoid in humans), the structural volumetric morphology of the hippocampus, and the functional brain activity to phasic thermal noxious stimuli in CBP patients and age-sex matched healthy controls. Consistent with the model of allostatic load in chronic pain (Borsook, et al., 2012), we first posited that basal levels of cortisol measured over seven consecutive days would be higher in CBP patients. We then hypothesized that CBP patients displaying higher levels of basal cortisol would have smaller hippocampii and stronger pain-evoked activity measured using BOLD-fMRI in the anterior hippocampal formation. Lastly, we used path modeling to test various ways by which these different biomarkers could interact to reflect or predict the patient's current clinical pain state. Based on previous literature, two main models were tested. A "*neurotoxic model*" conceptualizes chronic pain as the instigator of the maladaptive stress response that impacts the structures and the functions of the hippocampal formation (de Kloet, et al., 2005; Sapolsky, et al., 1990). In contrast, a "*vulnerability model*" rather proposes the smaller hippocampal volume as a predisposition to develop a maladaptive stress response (Gilbertson, et al., 2002; Lupien et al., 2007;

Lyons, et al., 2001) that is associated with hyper-reactivity to stressors that leads to an amplification of acute pain/stress responses in the hippocampal formation associated with the clinical pain experienced by the patient.

2. Methods

2.1 Participants

Twenty-one chronic back pain patients (CBP) (11 women; 23 to 49 years old (y.o.); mean 36 y.o.) and twenty-one healthy control participants (10 women; 21 to 53 y.o.; mean 36 y.o.) participated to this study. The CBP patients were recruited through local pain treatment centers and newspaper advertisements in Montreal. Patients experiencing symptoms of back pain for more than 6 months were invited to participate to the study after a medical evaluation. The mean pain duration of the CBP patients was of 11 ± 10 years. Healthy controls were matched with CBP patients based on age and sex. One healthy and one CBP participants were excluded because of abnormally high levels of cortisol and because of drugs consumed during the week when saliva samples were collected. The full sample included 20 CBP patients and 20 controls in which cortisol samples were collected. Furthermore, 4 CBP patients and 2 controls had to be excluded from the brain imaging analysis because of head movements exceeding 3.5 mm or due to technical problems. The final sample consisted of 16 CBP (6 women) and 18 controls (8 women) for the phasic pain fMRI and structural analysis.

Six CBP patients used muscular relaxant, NSAIDs or SNRIs to control their pain

and none of them used opiates. Some patients also used other medication for thyroid ($n = 1$) and high arterial pressure ($n = 1$). Eight CPB patients were medication free. Additional analysis revealed that ruling out the non-specific effect of medication by covariance (i.e. currently taking some vs. not taking any medication) did not change the results of the cortisol analyses suggesting that the medication did not contribute significantly to the findings of the present study.

All experimental procedures were conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of our institution (“Comité mixte d’éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie Québec; CMER-RNQ”). All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice, and received compensation of \$100 for their travel expenses, time and commitment and an additional \$100 after the week of salivary sampling.

2.2 Questionnaires assessing depressive mood and clinical pain intensity

The *Beck Depression Inventory—second edition* (BDI II; (Beck, Steer, & Brown, 1996)) is a 21 items self-report questionnaire that was used to assess the participants’ depressive symptoms experienced during the last two weeks. In this study, the mean scores on the BDI-II were higher in the CBP (8.3 ± 6.5) compared to the controls (2.8 ± 3.5 ; $p < .01$). Inter-individual BDI-II scores were therefore included as a variable of no interest (covariance) to prevent from potential confounds. Nevertheless, including this covariate did

not influence the results of the current study, suggesting that higher levels of cortisol were not related to the depressive symptoms of the participants. The present pain index of the *McGill Pain Questionnaire* (MPQ-PPI) (Melzack, 1975) was used to assess the intensity of clinical pain prior to entering the scan.

2.3 Salivary cortisol

Basal salivary cortisol levels were measured throughout a full week. Participants were asked to fill 10 mm of pure saliva (i.e. passive drool) in a small plastic vial using a straw. They were instructed to collect 5 samples per day during 7 consecutive days starting the day after the brain scanning session. On each day, participants collected their samples at awakening, 30 minutes after awakening, at noon, in the afternoon and at bedtime. The mean time at which the samples were collected was similar between groups: Awakening (Healthy 8h20 am; CBP 8h05 am), 30 minutes after awakening (Healthy 8h55 am; CBP 8h35 am), noon (Healthy 12h40 pm; CBP 1h00 pm), afternoon (Healthy 4h40 pm; CBP 5h05 pm), and before going to bed (Healthy 11h30 pm; CBP 11h25 pm). The mean diurnal curve was computed for each subject based on the 7 days sampled and the individual basal cortisol level was computed using the area under the curve with respect to ground (AUCg) (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid, & Hellhammer, 2003). The samples were stored at -20°C until the time of cortisol concentration determination. Analyses were performed at the Centre for Studies on Human Stress (Douglas Mental Health Institute, Montreal Site,

Canada; www.humanstress.ca) using an Enzyme Immunoassay (EIA) kit from Salimetrics LLC (Pennsylvania, USA).

2.4 Experimental pain procedure and material

The brain imaging session consisted of two runs of thermal pain applied to the lower leg of the participants and two separate scans during which the participant observed images displaying pain-evoking situations. Data on pain-evoking images will be presented in a separate report. Each functional scan consisted of eight noxious and eight innocuous (control) thermal stimulations applied in a pseudo-random order making the intensity of the stimulation unpredictable. Thermal stimulations were administered with a computer-controlled thermal stimulator using a MRI compatible 3 x 3 cm² contact probe (Medoc TSA-II; Medoc). Baseline temperature between successive stimuli was set to 38°C. Prior to the fMRI experimentation, pain sensitivity was assessed in each participant by a magnitude-estimations procedure to determine the pain-eliciting temperature for each person ($\leq 50.5^{\circ}\text{C}$; aiming at 75/100 on the pain scale; see below). The control innocuous stimuli ($\leq 46^{\circ}\text{C}$) were adjusted individually to produce a clearly perceptible but non-painful warm sensation that was included as a control. The order of the conditions was pseudorandomized to introduce some uncertainty regarding the intensity of the upcoming stimulus. The rate of temperature increase from baseline (38°C) was adjusted individually to reach the target temperature in 2 s, and the following plateau lasted 5 s, before temperature returned to baseline in 2 s.

At the beginning of each trial, a fixation cross appeared for 3, 4 or 5 seconds before the noxious or innocuous stimulation, which were then followed by a long interval (18-25s) to prevent sensitization and allow subjects to rate each stimulus. Each thermal sensation was evaluated with visual analogue scales (VAS) displayed using E-Prime (Psychology Software Tools Inc.; <http://www.pstnet.com>) on a screen located at the head-end of the scanner and viewed via a mirror. After each stimulus, a visual cue first prompted the participant to indicate if the thermal stimulus was warm or painfully hot by using the index and middle finger keys of a MRI-compatible response box. If the stimulation was classified as painful, the participant was then asked to rate successively the intensity and the unpleasantness of the painful experience on two separate computerized VAS-scales. The scales were presented during 12 seconds each and labeled with the verbal anchor “no pain” or “not unpleasant” at 0 (left extremity) and “extreme pain” or “extremely unpleasant” at 100 (right extremity). If the stimulation was classified as warm, the subjects was requested to rate on a VAS ranging from “0 - no sensation” to “100 - very warm” was presented during 18 seconds. The ratings were produced by moving a cursor using the index and middle finger of the right hand and were recorded in E-prime.

The temperature of the noxious stimulations was adjusted individually (mean \pm SD: Healthy $48.5^{\circ} \pm 1.2^{\circ}$ and CBP patients $48.1^{\circ} \pm 1.3^{\circ}$) to produce strong pain intensity (Healthy: 75.0 ± 9.4 and CBP patients 77.5 ± 13.5) and pain unpleasantness (Healthy 72.7 ± 8.7 and CBP patients 75.8 ± 16.8). The innocuous stimulations (Healthy, $43.2^{\circ} \pm 1.0^{\circ}$ and CBP patients $42.8^{\circ} \pm 0.7^{\circ}$) were rated as non-painful and slightly warm (Healthy 31.2 ± 16.1

and CPB patients 28.1 ± 20.6). Figure 2.A and B show that there were no significant group differences in the temperature and the subjective ratings of the pain and warm sensations (all $ps > .13$). Importantly, controlling for the individually-adjusted temperature of the noxious stimulation or the pain intensity ratings by covariance did not change the imaging results.

2.5 fMRI acquisition and analyses

Imaging was performed on a 3.0 T whole-body scanner (Siemens TRIO), using an 12-channel head coil, at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF), Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) in Montréal, QC, Canada. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal was acquired using a standard T2*-weighted gradient-echo EPI sequence (TR= 3000ms, TE=30 ms; flip angle= 90°; FOV= 220 x 220 mm²; matrix = 40 interleaved, axial slices per whole-brain volume at 3.4 mm thickness; in-plane resolution of 3.4 × 3.4 mm for isotropic voxels; 227 volumes). Structural images were acquired using a high-resolution, T1-weighted MPRAGE sequence (TR = 2300 ms; TE = 2.99 ms; flip angle = 9°; FOV = 256 mm; matrix = 256 × 256; 1 × 1 × 1.2 mm voxels; 160 slices per whole-brain volume). All data preprocessing and analysis were done using SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Version 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) executed in Matlab 7.8. (Mathworks, Sherborn, Massachusetts). Offline preprocessing of functional images included realignment of functional time series, co-registration of each subject's functional and anatomical data,

spatial normalization to the Montreal Neurological Institute space, and spatial smoothing (8 mm FWHM Gaussian kernel).

The analysis of fMRI data was based on a model accounting for fixed and random effects. For the fixed effect, a general linear model estimated changes in brain regional responses for each subject. The paradigm was modeled as six events: Warm_{ramp-up} (2s), Warm (7s), Warm_{rating}, Pain_{ramp-up}, Pain, and Pain_{ratings}. The Warm/Pain events included the 5 seconds plateau and the 2 seconds ramp-down. For each trial type, a given item was modeled as a delta function representing its onset and duration. The ensuing vectors were convolved with the canonical hemodynamic response function, and used as regressors in the individual design matrix. Movement parameters estimated during realignment (translations in x, y, and z directions and rotations around x-, y-, and z-axes) and a constant were also included in the matrix for each scanning run as variables of no interest. High-pass filter was implemented using a cut off period of 128 s to remove the low-frequency drifts from the time series. Serial correlations in fMRI signal were estimated using an autoregressive (order 1) plus white noise model and a restricted maximum likelihood (ReML) algorithm.

Linear contrasts tested the main pain-related effect by subtracting warm-related brain activity from the pain-related brain activity [Pain vs. Warm] to control for non-specific neural response to thermal sensory input. From this contrast, a statistical parametric map [SPM(T)] was generated. The summary statistics image was then further spatially smoothed (Gaussian kernel 6mm FWHM) and entered in a second-level random-effect

analysis. One-sample *t*-tests were performed on the data of all subjects for each group. A two-sample *t*-test was used to compare the main effect of [Pain vs. Warm] between groups. We assessed the relationship between brain activity during pain and basal cortisol by regressing the individual within-subjects contrasts images for [Pain vs. Warm] against the AUCg in each group. Group differences were further tested using the interaction term.

The resulting set of voxel values for each contrast constituted a map of the *t* statistic [SPM(T)] that was thresholded at an uncorrected $p < .001$ for visual inspection. Statistical inferences were based on the family wise error correction (FWE $p < .05$) over a region of interest (ROI) delineating the bilateral hippocampus and parahippocampal gyrus (PHG), consistent with the priori hypothesis suggesting a key role for the hippocampal formation in the stress-related model of chronic pain.

2.6 Hippocampal volumes

The cortical reconstruction and the volumetric segmentation of the hippocampus were performed using Freesurfer v5.0, an automated and widely documented software package for brain structural analysis (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>). The procedure includes motion correction, the removal of the skull using watershed/surface deformation procedure, normalization in Talairach space and segmentation of the subcortical structures based on the existing atlas containing probabilistic information on the location of structures, and each voxel in the normalized brain volume is assigned one of about 40 labels. For technical

details and method of the automated segmentation, see (Fischl et al., 2002). The volume of each hemispheric hippocampus was extracted for each subject. The age and sex of each participant were included as covariates in the between-group comparison and the within-group correlations with the AUCg.

2.7 Path analyses

Path analysis is a statistical procedure used to examine the direct and mediating links between multiple variables to test a given theoretical model empirically. In addition, path analysis can be used to compare the fit between two or more models, to assess which ones accounts best for the data (Lleras, 2005). In the present study, path analyses were performed with Amos statistical software package (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics/amos/>) to test two hypothesized models. The models included **i.** the cortisol diurnal AUCg, **ii.** the hippocampal volumes, **iii.** the mean parameter estimates in a small sphere of 3mm of radius around the peak of pain responses in bilateral PHG, and **iv.** the current level of clinical pain (MPQ-PPI) or the chronic pain duration. The goodness-of-fit of each model was assessed using the ratio between Chi-square and degrees of freedom (χ^2/df) (Bollen & Long, 1993), the Comparative Fit Index (CFI) (Bentler, 1990), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) (Steiger, 1990), and the Akaike Information Criterion (AIC) (Akaike, 1974). A reasonable fit of a specified model to the data is indicated when the χ^2/df

ratio is less than 5, the CFI is over .95 and the RMSEA is below .05 (Bollen & Long, 1993).

3. Results

3.1 Basal cortisol levels are higher in CBP patients compared to controls

Our study is based on the expectation that CBP patients ($n = 16$) would show higher levels of basal cortisol than matched healthy controls ($n = 18$). Figure 1 illustrates the mean diurnal cortisol values of each group computed from five samples per day during seven consecutive days starting the day after the brain scanning session. As expected, the figure illustrates that both groups showed that cortisol peaked 30 minutes after awakening and diminished throughout rest of the day, getting to its lowest point at bedtime. A repeated measures ANCOVA, controlling for BDI scores, performed on the 5 measures (time) over the 7 days (day) and including sex and group as independent variables revealed significant effects of time ($F(2.7, 76.9) = 34.76; p < .001$) and higher levels of cortisol in CBP patients ($F(1, 31) = 7.5; p = .01$), but did not show any effect or interaction involving the day of sampling or the sex of subjects ($ps \geq .19$). The results further showed that the covariate, BDI scores, was not related to time or group effects ($ps \geq .31$). The absence of significant group by time interaction reveals that cortisol levels were reliably higher in CBP patients throughout the day ($p = .50$). Consistent with these results, the cortisol AUCg was significantly higher in CBP patients (mean 132.71 ± 54.40 ; ranging from 42.01 to 255.62) than in controls (mean 96.48 ± 30.85 ; ranging from 49.59 to 149.74; $F(1, 31) = 6.6; p =$

.02). Additional sex-effects found on the full sample (20 CBP patients and 20 controls) are presented in supplementary material.

3.2 Pain-related brain activations do not differ between groups

BOLD responses evoked by painful and non-painful thermal stimulation administered to the lower leg of the participant were compared to assess pain-related brain activations in CBP patients and healthy participants. As expected, the contrast between heat pain and warm stimuli revealed robust brain activity in several regions often referred to as the «pain matrix», including the thalamus, the sensorimotor regions (SI and M1), the parietal operculum (SII), the insular cortex and the anterior region of the mid cingulate cortex (see supplementary material; (Apkarian, et al., 2005)). A conjunction analysis across groups revealed the typical pattern of pain-related activation (see Figure 2.C) and a direct contrast between CBP patients and their controls yielded no significant voxels at $p < .001$ uncorrected (not shown). This suggests similar pain-related brain activation across groups.

3.3 CBP patients with smaller hippocampal volumes have higher basal levels of cortisol.

Measures of hippocampus volume were first submitted to a repeated-measures ANOVA comparing the hemispheres and the groups. Figure 3.A. illustrates that no group effect or interaction involving the group was observed ($p \geq .33$). The only significant results reflected a slightly bigger hippocampus in the right hemisphere ($F(2.7, 84.8) = 35.19$; $p < .001$; as in (Pruessner et al., 2000)). We further tested the partial correlation between basal

cortisol levels and hippocampal volume in each group using age, sex and BDI-II scores as covariates. Figure 3.B illustrates that, even after controlling for depressive symptoms, cortisol AUCg still negatively correlated with the mean hippocampal volumes in the CBP patients ($r = -.55$; $p = .05$) but not in the controls ($r = .12$; $p = .86$). When performing a Fisher r-to-z-score transformation to compare correlation coefficients across groups (Cohen & Cohen, 1983), the results show that the negative correlation between cortisol and hippocampal volumes was significantly greater in CBP patients than in healthy individuals ($Z = -1.95$; $p = .05$). This revealed that individuals with smaller hippocampi are more likely to show a maladaptive stress response as measured by the higher basal cortisol levels when facing persistent pain.

3.4 Basal levels of cortisol and chronic pain intensity are associated with stronger pain response in the anterior hippocampal formation.

We further examined the effect of basal cortisol on the phasic pain response (Pain vs. Warm contrast). In that analysis, we used a ROI that targeted the hippocampal formation (i.e. the hippocampus and the PHG) because of its high affinity with cortisol and because of its involvement in pain processing and anxiety-related behavior. Table 1 and Figure 4.A show that higher AUCg in CBP patients correlated with stronger activation in the anterior PHG [family-wise error (FWE) corrected $p < .05$], even after including the BDI-II scores as a variable of no interest. Using a less stringent threshold (uncorrected $p < .005$), we observed that this effect was bilateral and interacted with the group. This finding

suggests a strong positive correlation of basal levels of cortisol with pain-related hippocampal activity in the CBP patients but not in healthy controls.

To test how a maladaptive stress response could impact the pain state of the patients, we further examined if the phasic pain responses in a ROI delineating the hippocampal complex (i.e. the hippocampus and the PHG) was related to the chronic pain intensity reported by the patients on the MPQ immediately prior to the scan. As depicted in Figure 4.B and reported in Table 1, bilateral anterior hippocampal activity correlated with patients' scores on the MPQ-PPI [FWE corrected $p < .05$], and this effect remained significant after controlling for BDI-II scores. This finding suggests that the response of the hippocampal formation to the painful/stressful experimental procedure partly reflects the current clinical pain condition.

3.5. Basal cortisol and pain responses in the PHG mediate the relation between the hippocampal volume and chronic pain intensity

Lastly, we evaluated two contrasting models (Figure 5) proposed to explain the interactions between basal cortisol levels, hippocampal volumes, pain response in the hippocampal formation (i.e. PHG and hippocampus), and chronic pain intensity. Model 1 was derived from the observation of a neurotoxic effect of cortisol (Sapolsky, 1985; Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985; Sapolsky, et al., 1990) and proposes that chronic pain (its intensity or its duration) is the instigator of a maladaptive stress response leading to increased cortisol secretion that impacts on the hippocampus. Alternatively, Model 2

involves the notion of a priori vulnerability (Gilbertson, et al., 2002; Lupien, et al., 2007; Lyons, et al., 2001) and conceptualizes the smaller hippocampal volume as a predisposition to develop a maladaptive stress response when facing persistent pain, which may in turn alter the functional response of the PHG to phasic pain.

The results suggested that Model 1 did not provide an optimal fit of the data and should not be accepted when including the chronic pain intensity ($\chi^2(3) = 12.25, p < .01, \chi^2/df = 4.08, CFI = .25, RMSEA = .45, AIC = 26.25$) or the chronic pain duration ($\chi^2(3) = 6.65, p = .08, \chi^2/df = 2.22, CFI = .38, RMSEA = .29, AIC = 20.65$) as the instigator of the stress response. In contrast, Model 2 clearly provided a better and acceptable fit of the data ($\chi^2(3) = 1.71, p = .63; \chi^2/df = .57, CFI = 1.0, RMSEA = 0.00, AIC = 15.72$) and was selected for further examination. Standardized regression weights obtained for all hypothesized paths of Model 2 are shown in Figure 5.B. To evaluate the mediation hypothesis, bootstrap analysis simulating 2 000 samples were further performed to tests whether or not the basal levels of cortisol and/or the pain response in the PHG significantly mediated the relation between hippocampal volume and chronic pain intensity. Figure 5.B shows that the relation between the hippocampal volume and the pain response in the PHG tended to be mediated by the basal cortisol levels ($b = -.30, p = .057; 95\% CI: -.55, -.03$), and that the relation between the basal cortisol levels and the chronic pain intensity was mediated by pain response in the PHG ($b = .34, p = .02; 95\% CI: .09, .60$). The results further demonstrated that the indirect effect of basal cortisol levels and pain response in the PHG mediated the relation between the hippocampal volumes and the chronic pain

intensity ($b = -.16$, $p = .04$; 95% CI: $-.42$, $-.02$). Finally, path analysis results remained similar when controlling for BDI-II scores, suggesting that the observed relations between the variables are not due to depressive symptoms (the model including BDI-II scores is presented in supplementary material).

4. Discussion

The present study shows that CBP patients have higher basal cortisol levels than healthy individuals. Higher diurnal levels of cortisol were associated with smaller hippocampii and stronger phasic pain responses in the bilateral anterior PHG. The phasic pain response of the anterior hippocampus was also stronger in patients reporting more intense clinical pain. Path analysis supported the vulnerability model in which a smaller hippocampal volume predicts higher levels of basal cortisol, which in turn amplifies pain-related PHG activity and contributes to the chronic pain state. This suggests that chronic pain is associated with maladaptive stress responses possibly involving enhanced stress-reactivity to acute pain and individual predisposition reflected in hippocampal structural differences. Interestingly, the healthy controls had comparable hippocampal volumes and did not show any correlation with the basal levels of cortisol, suggesting that it is the interaction between the persistence of pain and smaller hippocampii that predicted the maladaptive stress response.

Borsook *et al.* (2012), have recently proposed a theoretical model describing how the maladaptive stress response could contribute to developing and maintaining chronic

pain. The authors argue that migraine patients are facing repeated unpredictable stress that triggers a cascade of central and peripheral changes contributing to the allostatic load of the organism (Borsook, et al., 2012). According to this view, the pain episodes involve repetitive attacks to the organism resulting in a dysregulation of the normal adaptive response. Building on this model, our study demonstrates that CBP patients had elevated basal cortisol levels thought to reflect a maladaptive stress response induced by recurrent pain. While this finding was expected, the literature on chronic pain and basal stress hormones has been yielding conflicting results because different chronic pain conditions have been associated with hypocortisolism, hypercortisolism, or both (Bohmelt, Nater, Franke, Hellhammer, & Ehlert, 2005; Catley, Kaell, Kirschbaum, & Stone, 2000; Chang et al., 2009; Crofford, 2002; Crofford et al., 1994; Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000; McEwen & Kalia, 2010; Peres et al., 2001). However, such apparent discrepancy may be due to uncontrolled differential stress-related activity at the time of sampling and/or possible comorbid conditions such as depression (Wingenfeld, Nutzinger, Kauth, Hellhammer, & Lautenbacher, 2010). In the present study, both groups showed a weeklong stable levels of cortisol and depressive moods were generally below the clinical threshold and statistically controlled by covariance. Thus, we are confident that the observed difference in cortisol does reflect an abnormally high stress-related activity in CBP.

One of the main findings of the current study is that the level of basal cortisol and the clinical pain intensity of CBP patients are associated with increased pain-related responses in the anterior hippocampal formation. The hippocampal formation is a complex

structure where various functions are distributed in different locations. It has been proposed that the dorsal regions (posterior in primates) are involved in learning and memory while the ventral regions (anterior in primates) are involved in anxiety-related behavior (including aversive associative learning) and the regulation of the neuroendocrine stress response (Bannerman et al., 2004; Fanselow & Dong, 2010; Kjelstrup et al., 2002; Moser & Moser, 1998). Previous studies revealed that lesions to the ventral hippocampus or to the ventral PHG reduce fear avoidance and neuroendocrine stress responses (Kjelstrup, et al., 2002), suppress the behavioral stress response (Schulz-Klaus, 2009), block aversive learning (Schulz, Fendt, Richardson, & Schnitzler, 2004) and the expression of unconditioned fear (Schulz-Klaus, Fendt, & Schnitzler, 2005). It has been shown that the glucose metabolic rate in the amygdala and the anterior hippocampus are both predictive of anxious temperament in non-human primates, but only the metabolic activity in the hippocampus seemed heritable (Oler et al., 2010). Interestingly, the anxiety model proposed by Gray and McNaughton (Gray & McNaughton, 2003) lends further support to the critical role of the septo-hippocampal system in anxiety. The model states that the septo-hippocampal system acts as a comparator contrasting the upcoming sensory information to the predicted perceptual world. In the case of a mismatch, the organism shifts from an ‘automatic’ to a ‘controlled mode’ to evaluate the potential threat associated with this prediction error. Together, these studies indicate that the anterior hippocampal formation is involved with the neuroendocrine stress response and plays a critical role in anxiety-like behaviors that could become more prominent in chronic pain patients.

Additionally, the involvement of the hippocampal formation in the processing of pain has been well documented by a wealth of literature. Human pain imaging studies have revealed that a mismatch between actual and expected thermal sensations increases brain activity in the hippocampus and the PHG (Ploghaus, et al., 2000) and that exacerbation of thermal pain by anxiety reflects increased brain activity in the anterior PHG (Ploghaus, et al., 2001). A more recent study demonstrated that the hippocampal formation and the periaqueductal gray are related to the anticipation of pain (Fairhurst, Wiech, Dunckley, & Tracey, 2007). This is interesting because placebo hyperalgesic effects and the blocking of opioid analgesia by negative expectancy have both been related to activity in the hippocampal formation (Bingel et al., 2011; Kong et al., 2008). These effects are highly consistent with an involvement of the hippocampus and related structures in the anticipation of pain and the regulation of associated responses.

Our results further indicate that the anterior hippocampus activity explained a significant part of the individual variability in the chronic pain intensity reported prior to the scan. Several studies have shown that chronic pain is associated with modifications in the functional response of the hippocampal formation to experimental pain. For instance, patients suffering from somatoform pain disorders show increased brain responses to thermal pain in the PHG (Gundel, et al., 2008), and experimental pain-related responses in the hippocampus of these patients has been linked with daily physical complaints (Gondo, et al., 2012). Migraine patients have also been shown to display stronger thermal pain responses in the anterior median temporal lobe (Moulton, et al., 2011). Interestingly,

patients with high compared to low frequency of migraine attacks also showed smaller hippocampal volumes (but not different from controls), stronger brain activity and reduced functional connectivity in response to thermal pain in the hippocampus (Maleki, Becerra, Brawn, et al., 2012). These findings are consistent with our results suggesting that inter-individual differences in hippocampal volumes and/or functional responses may be related to the patients' clinical profiles. Finally, previous studies have also shown that CBP changes the ventral striatum response to the offset of phasic painful stimulations (Baliki, et al., 2010) and that the functional connectivity between the limbic system and the medial prefrontal cortex during spontaneous pain fluctuations predicts the transition from sub-acute to chronic pain (Baliki, et al., 2012). These findings support the theory that sub-acute pain states modify the emotional and motivational responses to pain within limbic structures which may in turn contribute to chronicity (Apkarian, et al., 2009).

It has also been proposed that the unpredictable recurrence of pain episodes (Borsook, et al., 2012) and/or the spontaneous fluctuations in chronic pain states (Apkarian, et al., 2009; Apkarian, et al., 2011) generate anxiety, fear and disability that modulate activity within limbic structures involved in learning and memory. Animal models and fMRI studies in humans have established that contextual conditioning and extinction involves the hippocampus (Phillips & LeDoux, 1992) and that the consolidation of memory encoded in an emotional context recruits the amygdala and the locus ceruleus which modulates hippocampal and parahippocampal activity (Cahill et al., 1996; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004; Hamann, Ely, Grafton, & Kilts, 1999; McGaugh, Cahill, & Roozendaal,

1996; Phelps, 2004; Sterpenich et al., 2006). Stress hormones have been shown to promote memory consolidation (Beckner, Tucker, Delville, & Mohr, 2006; Schwabe, Bohringer, Chatterjee, & Schachinger, 2008) and the modulation of this process by stress seems to be especially pronounced for emotional and arousing material (Cahill, et al., 1994; Kuhlmann & Wolf, 2006; Payne et al., 2007). For instance, unpleasant emotions induced by affective pictures have been shown to increase the PHG responses to painful shocks (Roy, et al., 2009) and enhanced memory for emotional events has been associated with elevated cortisol induced by a painful cold pressor test (Cahill, Gorski, & Le, 2003). Importantly, repeated stress and encoding of emotional memories can lead to chronic anxiety (Roosendaal, McEwen, & Chattarji, 2009) and facilitate fear conditioning (Conrad, LeDoux, Magarinos, & McEwen, 1999). Our finding that higher levels of basal cortisol in CBP patients were associated with increased pain-related PHG activity is thus compatible with the proposition that chronic pain changes hippocampal activity fostering the formation of rich contextual memory traces of painful events (Mutso, et al., 2012).

One question arising is how pain instigates and maintains a maladaptive stress response in CBP patients. Prolonged activation of the stress system has important effects on the body and the brain (McEwen, 1998a). The hippocampus is highly sensitive to the effects of prolonged exposure to stress hormones (Sapolsky, 1985; Sapolsky, et al., 1985; Sapolsky, et al., 1990). For instance, several studies have shown that stress and glucocorticoids inhibit cell neurogenesis in the hippocampus (for a review see (Mirescu & Gould, 2006)). Using transgenic animal models, it has been shown that hippocampal

neurogenesis is necessary for the expression of the behavioral, endocrine and neuroregulatory aspects of stress responses (Snyder, Soumier, Brewer, Pickel, & Cameron, 2011) and that impairments in hippocampal neurogenesis increase anxious behaviors (Ageta et al., 2008; Bergami et al., 2008; Revest et al., 2009) and learned helplessness behaviors (Ho & Wang, 2010). Hence, the impact of the stress is such that the hippocampal formation would no longer regulate the HPA response (Jankord & Herman, 2008); thereby inducing a vicious cycle resulting in allostatic load. A recent study using the spared nerved injury (SNI) model of neuropathic pain in mice revealed reduced neurogenesis and altered short-term synaptic plasticity in the hippocampal complex (Mutso, et al., 2012). As expected, these abnormalities gave rise to anxiety-like behaviors and impaired the extinction of contextual fear conditioning. These findings are highly consistent with our results showing that abnormal stress responses in CBP patients is associated with altered brain processing of acute painful stimuli within the anterior region of the hippocampal formation.

Path analyses were finally used to evaluate and compare the empirical validity of two contrasting models of stress in chronic pain. Our data were in accordance with a model positing that smaller volume of the hippocampus may constitute a factor of vulnerability for developing a maladaptive stress response (Gilbertson, et al., 2002; Lupien, et al., 2007; Lyons, et al., 2001) when facing a sustained or recurrent physical stressor. Our results, however, did not support the model presuming that chronic pain intensity generates the maladaptive stress response modifying the structures and the functions of the hippocampal

formation. This suggests that individuals with smaller hippocampal volumes may have increased risk of developing persistent pain. A recent study reported that bilateral hippocampal volumes are reduced in CBP and complex regional pain syndrome patients, but not in osteoarthritis patients, compared to healthy individuals (Mutso, et al., 2012). Although our results did not show a significant group difference in hippocampal volumes, it does not disprove this model because in all of these cross-sectional studies, some pain-free control subjects with small hippocampal volumes may be considered at risk of developing a maladaptive stress response if confronted with sustained or recurrent pain.

In the current study, the medication effects could have modulated the levels of cortisol, the hippocampal volumes, and to functional responses in the hippocampal formation. However, ruling out a non-specific impact of medication by covariance did not change the results of the cortisol analyses and a recent longitudinal study elegantly demonstrated that medication in CBP was not associated to structural or functional changes in the evolution of the disease during one year following a subacute pain state (Baliki, et al., 2012). Nevertheless, we cannot entirely rule out the possibility that some drugs may affect the adaptation response of the HPA-axis and alter the pain- and stress-related changes in the structure and function of the brain.

In conclusion, results from the present study are consistent with a model in which reduced hippocampal volumes may be a predisposition to the maladaptive stress response and a general state of allostatic load when facing prolonged pain. In turn, this state may further contribute to chronic pain intensity through a more general enhancement of

parahippocampal responses to stressors, as illustrated here by the stronger responses to phasic experimental pain. This provides a strong support to the recently proposed stress model of chronic pain, which highlights the importance of the maladaptive stress responses in the transition from acute to chronic pain (Borsook, et al., 2012). Increased recognition of the important role of dysregulated stress responses in the transition towards, and the maintenance of, chronic pain might have important implications for its prevention and management. Indeed, interventions aiming at stopping or reversing chronic pain-related allostatic load could prove to be as important as treating the source of nociception itself (e.g. (Luine, Villegas, Martinez, & McEwen, 1994; Rodriguez-Raecke, et al., 2009; Seminowicz, et al., 2011). Cultivating mental states aimed at down-regulating the impact of stress (Davidson & McEwen, 2012) and further implementing clinical interventions promoting anxiety- and stress-reduction may be essential to prevent and relieve chronic pain.

Acknowledgements

We thank Carolyn Hurst and André Cyr for their help in MRI data acquisition, and Sylvia Villeneuve for its scientific advising. This work was supported by grants from the *Fonds de recherche Québec – Santé* (FRQS; to P.R. and M.J.S.) and from the Canadian Institute for Health Research (CIHR; P.R.). During this project, EVP received doctoral scholarships from the CIHR and FRQS.

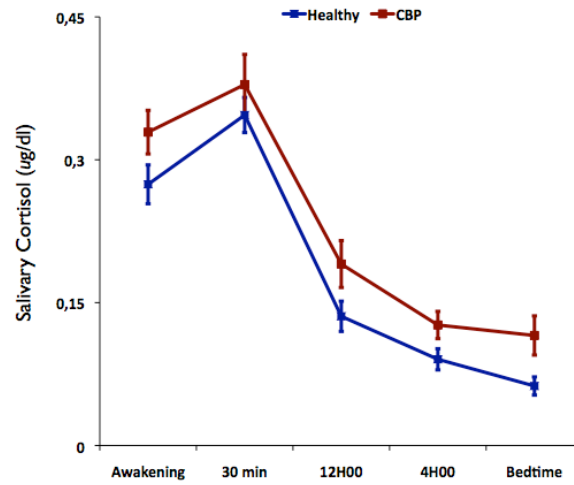


Figure 1: Diurnal basal glucocorticoid activity averaged (SE) over 7 consecutive days. The CBP patients had significantly increased stress hormone activity compared to the healthy controls ($p = .01$).

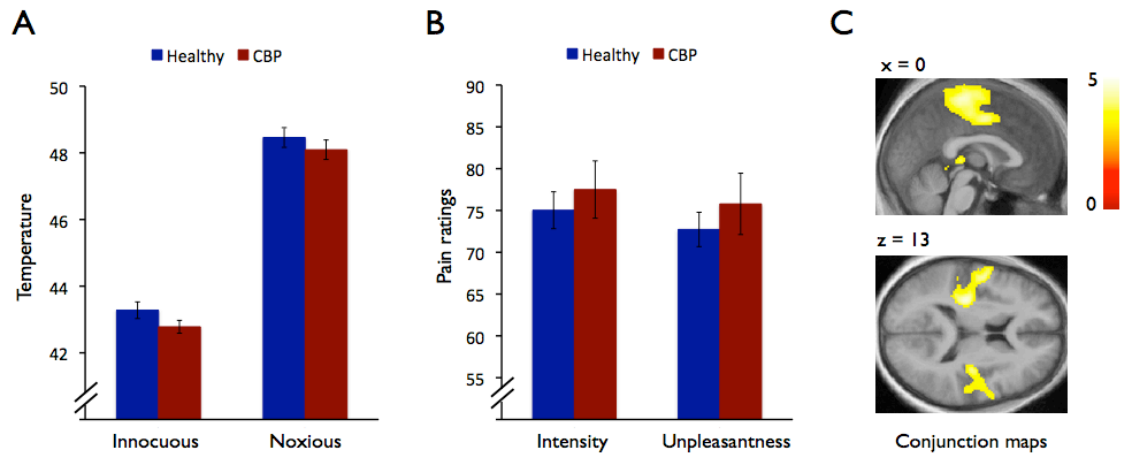


Figure 2: **A.** Mean (SE) individually-adjusted temperatures used to elicit comparable levels of warm sensations and strong pain in each group. **B.** Mean pain intensity and unpleasantness ratings to the painful stimulations reported during the fMRI session. **C.** Conjunction map of the CBP patients and the healthy participants to the [Pain vs. Warm] contrast. Functional data are shown over the mean structural image of all participants ($p < .001$ uncorrected). In addition to the activation shown in the mid cingulate cortex, SMA, insula and parietal operculum, significant responses were also found in SI/MI and the thalamus (see text).

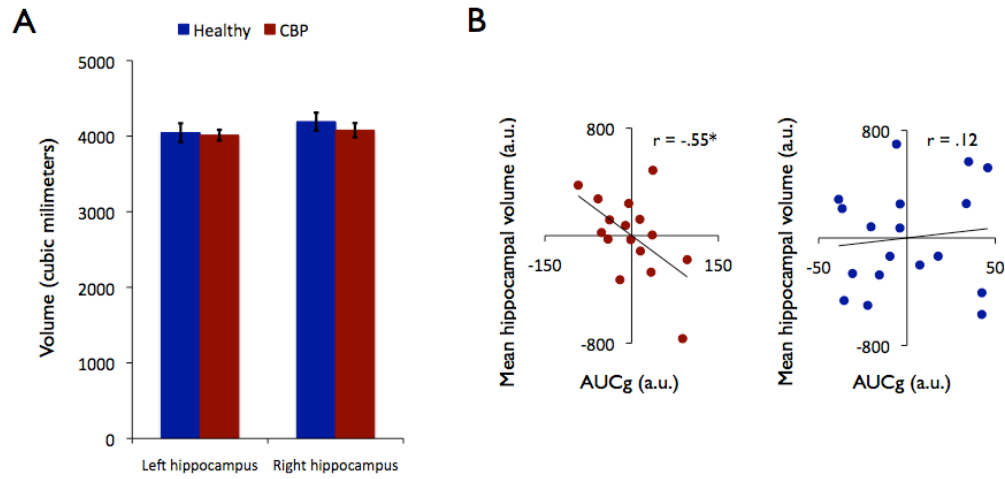


Figure 3: **A.** Mean (SE) hippocampal volumes of the CBP patients and controls. **B.** In the CBP patients group, the residual of the mean hippocampal volume negatively correlated with the residual of the AUCg of the basal levels of cortisol after removing the effects of the covariates sex, age, and BDI-II scores ($p = .05$).

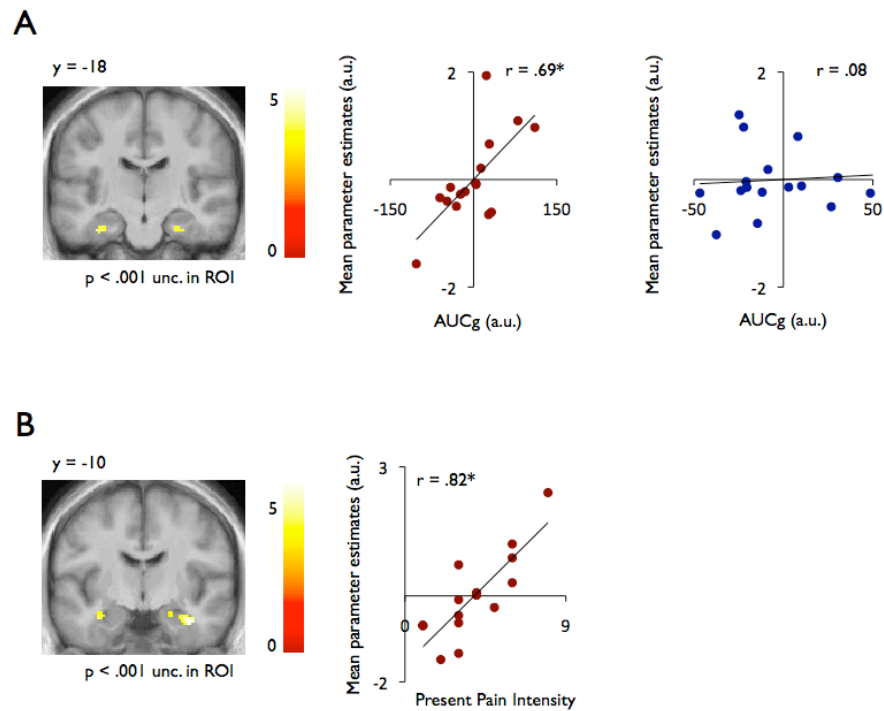
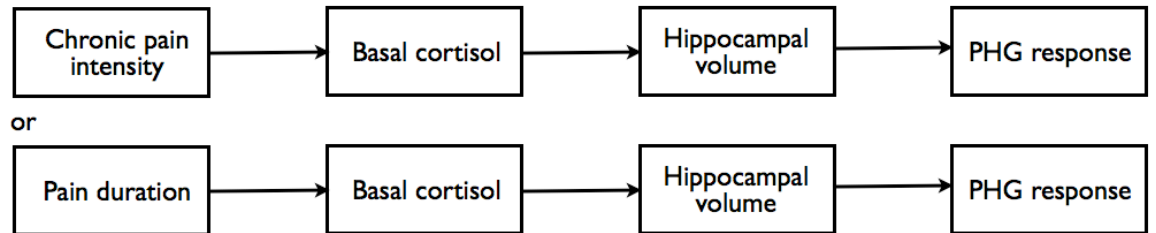


Figure 4: **A.** The BOLD signal elicited by the [Pain vs. Warm] painful stimulation in the anterior PHG positively correlated with the AUCg of the basal cortisol levels in CBP even when controlling for BDI-II scores. Functional data are shown using a ROI delineating the hippocampal formation (shown at $p < .001$ uncorrected) over the mean structural image of all CBP patients. The red scatter plot represents the residual mean bilateral PHG activity against the residual of the AUCg of the basal cortisol in CBP patients. Consistent with the interaction reported in Table 1, such a relation was not observed in healthy individuals (blue scatter plot). **B.** The BOLD signal elicited by the [Pain vs. Warm] stimulations in the anterior hippocampus positively correlated with the MPQ-PPI even when controlling for

BDI-II scores. Functional data are shown using a ROI delineating the hippocampal formation (shown at $p < .001$ uncorrected) over the mean structural image of all CBP patients. The scatter plot represents the residual of the mean bilateral anterior hippocampus activity against the MPQ-PPI of all CBP patients.

A. Neurotoxic model



B. Vulnerability model

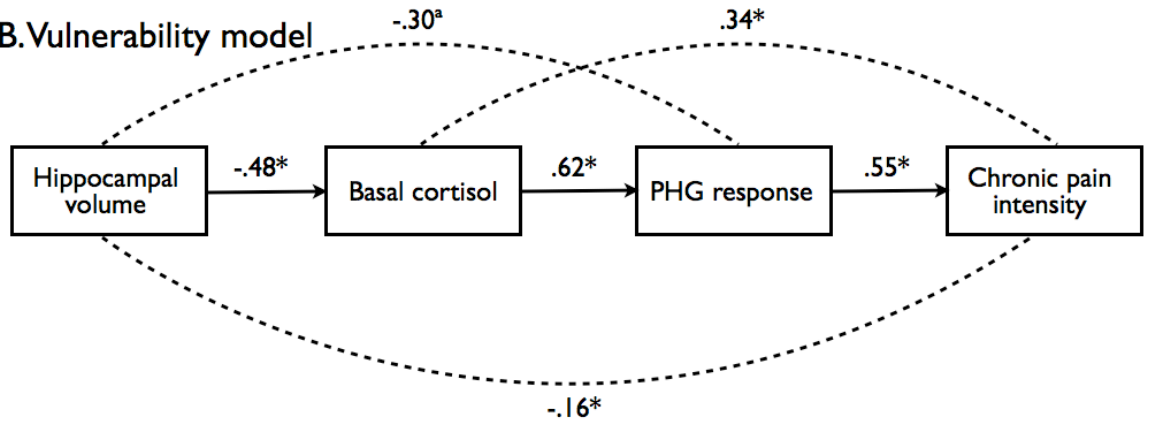


Figure 5: Two contrasting models (Figure 5) proposed to explain the interactions between basal cortisol levels, hippocampal volumes, pain response in the hippocampal formation (i.e. PHG and hippocampus), and chronic pain intensity were evaluated. **A.** The first theoretical model conceptualizes the chronic pain intensity or pain duration as the instigator of the maladaptive stress response that impact the hippocampal formation and the PHG response to acute pain. **B.** The second theoretical model conceptualizes the small hippocampal volumes as a risk factor for developing higher levels of stress hormones when exposed to recurrent or persistent pain, which in turn leads to enhanced PHG responses and contributes to stronger ongoing/fluctuating levels of clinical pain. The results suggest that

Model 1 should not be accepted while Model 2 significantly fitted the data. The direct (full lines) and indirect effects (dotted lines) are presented with maximum likelihood estimates (standardized estimates). (*) $p < .05$ and (a) marginally significant, $p < .07$. All error terms are significant at $p < .001$.

Patients	Sex	Age	Location of pain	Duration of pain (months)	Intensity of pain	Origin of the pain	B D I	Medications
CBP01	male	27	Low back; neck; shoulder	27	2	Spontaneous	2	NSAID
CBP02	female	23	Low back up to the neck	108	3	Spontaneous	7	SNRI
CBP03	male	45	Low back; right leg	252	1	Spontaneous	11	none
CBP04	female	49	Low back; neck	69	4	Spontaneous	4	none
CBP05	female	44	Low back	24	4	Spontaneous	0	none
CBP06	male	27	Low back up to the neck; right foot	60	8	Spontaneous	15	none
CBP07	male	46	Low back; right knee	63	5	Spontaneous	17	SNRI
CBP08	female	28	Low back up to the neck	54	6	Spontaneous	11	none
CBP09	male	30	Low back	212	3	Spontaneous	14	SNRI
CBP10	male	35	Low back; neck	24	1	Spontaneous	18	none
CBP11	male	48	Low back	68	4	Spontaneous	4	none
CBP12	female	23	Low back up to the neck	48	3	Spontaneous	2	none
CBP13	male	48	Low back	45	6	Spontaneous	4	NSAID
CBP14	male	28	Low back up to the neck	180	6	Spontaneous	1	none
CBP15	female	48	Low back; shoulders	400	3	Spontaneous	18	none
CBP16	male	32	Low back	160	3	Spontaneous	5	NSAID

Table 1 : The CBP patients' characteristics. (BDI) Beck Depression index second edition; (SNRI) Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; (NSAID) Non-steroidal anti-inflammatory drug.

<u>Positive regression of [Pain vs. Warm] over basal cortisol (AUCg) within a ROI delineating the hippocampal formation when controlling for BDI-II scores</u>					
BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK z-value	p (FWE)
	x	y	z		
Parahippocampal gyrus	-36	-22	-28	3.80	.03
					p (unc.)
Parahippocampal gyrus	26	-18	-26	3.20	< .001
<u>The between group interaction term of [Pain vs. Warm] regressed over basal cortisol (AUCg) when controlling for BDI-II scores</u>					
					p (unc.)
Parahippocampal gyrus	-36	-26	-30	2.73	.003
Parahippocampal gyrus	24	-24	-28	2.88	.002
<u>Positive regression of [Pain vs. Warm] over chronic pain intensity (MPQ-PPI) within a ROI delineating the hippocampal formation when controlling for BDI-II scores</u>					
					p (FWE)
hippocampus	36	-10	-26	3.99	.02
hippocampus	-34	-12	-20	3.55	.056*

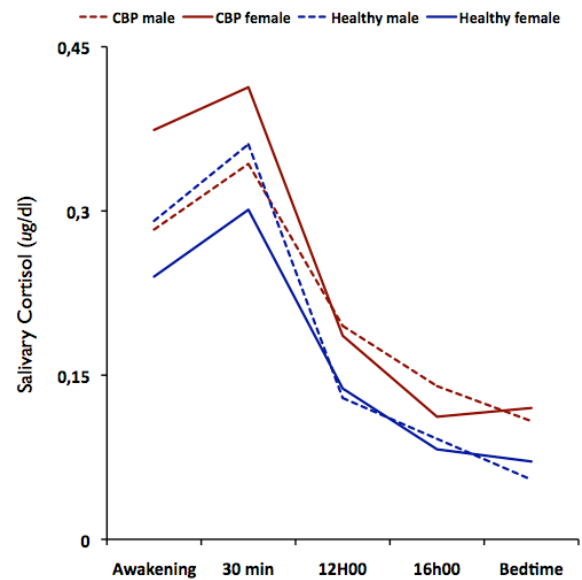
Table 2 : Pain-related brain response in the hippocampal formation associated with basal cortisol (AUCg) and the clinical pain intensity (MPQ-PPI) when controlling for depressive mood (BDI-II).

BRAIN AREA	<u>Healthy participants</u>				<u>CBP patients</u>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	z-value	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	z-value
Anterior Mid Cingulate Cortex	-6	12	36	4.50	-6	-6	46	4.32
	4	-2	44	4.74	4	-16	44	4.12
Lateral operculum /insula	-40	8	0	4.59	-34	-22	24	4.94
	36	6	14	4.88	36	-16	18	4.49
	54	-24	22	5.12	48	-10	16	4.32
	-54	-30	28	5.10	-56	-26	24	4.39
Pre central gyrus	58	4	6	5.31	60	4	8	4.11
	-56	-2	4	4.34	-54	-4	10	5.02
Superior frontal gyrus	10	-2	74	4.48	10	-10	70	4.36
Thalamus	16	-4	-4	4.61	---	---	---	---
	-16	-14	-4	4.85	-12	-24	-6	3.27
Periaqueductal gray	2	-28	-12	4.29	---	---	---	---
Post central gyrus	-10	-36	66	4.35	-12	-36	76	4.11
	24	-42	68	4.02	6	-46	72	3.76
Cerebellum	-2	-54	-28	4.40	2	-46	-10	3.35
	-28	-64	-18	4.21	20	-36	-48	3.49
Occipital gyri	-16	-66	14	4.15	4	-78	-6	3.38

Supplementary Table 1 : Peaks of activation from the [Pain Vs Warm] contrast in healthy participants and chronic back pain patients.

Supplementary Figure 1:

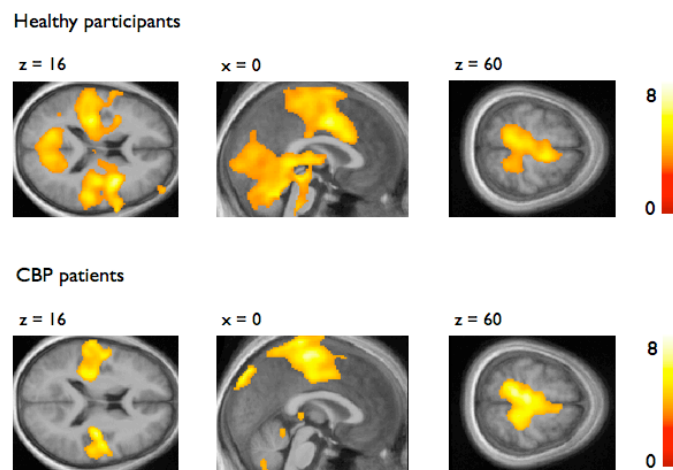
When looking at the full sample (20 CBP patients and 20 healthy controls), the results reveal an interaction of CBP with the sex of the participant depending on the time at which the samples were collected ($F_{3,10} (2.7, 95.53); p = .04$). As displayed on Figure 1, deconstructing this interaction reveals that basal levels of



cortisol were higher in CBP female than in male in the samples collected at awakening ($p < .01$) and 30 minutes after awakening ($p = .04$). This suggests that CBP female may show a different pattern of maladaptive stress response, with higher levels of cortisol in the morning, which may contribute to sex differences observed in the chronic pain literature. For instance, the prevalence of chronic pain conditions is higher in women (Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, & Riley, 2009; Mogil, 2012; Unruh, 1996) and sex differences have been associated with structural and functional modifications in the hippocampal formation in migraine patients (Maleki, Linnman et al., 2012). Further studies with bigger samples will however be necessary to confirm the effect of sex in the maladaptive stress response in different chronic pain conditions.

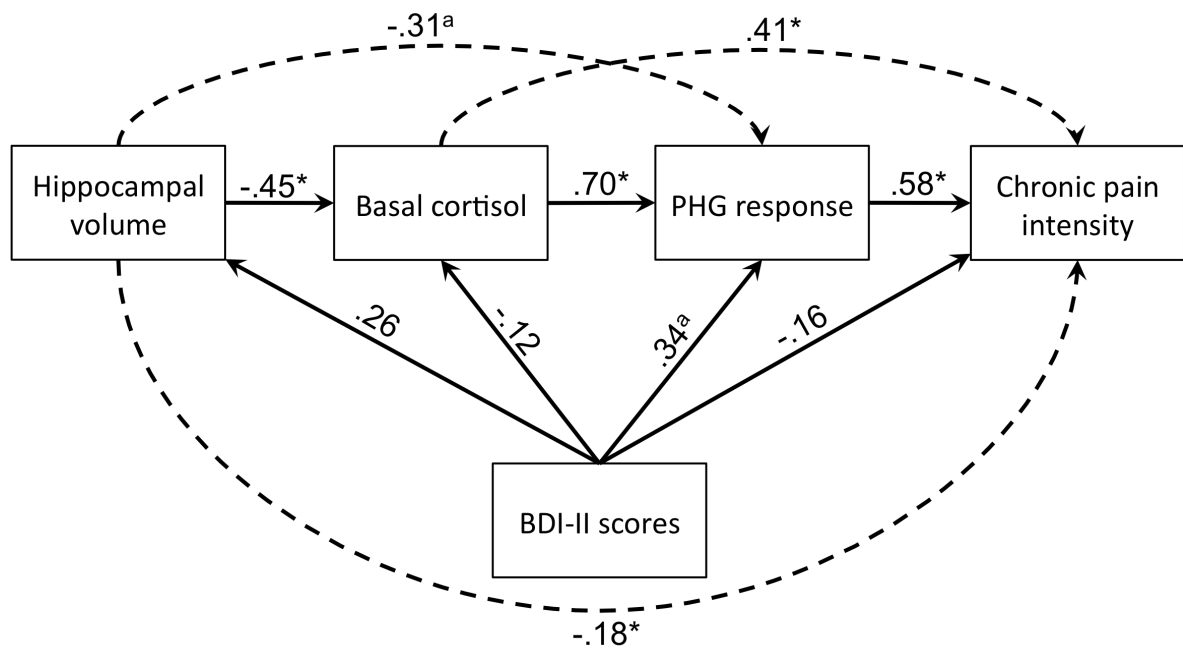
Supplementary Figure 2:

Brain activations from the [Pain vs. Warm] contrast in healthy participants and chronic back pain patients. Functional data are shown over the mean structural image of the healthy participants and the CBP patients ($p < .001$ uncorrected).



Supplementary Figure 3:

Controlling for BDI-II scores produced no significant change in the paths. As for the initial model excluding BDI-II scores, the tested model provided a good fit to the data ($\chi^2(3) = 2.03$, $p = .57$; $\chi^2/df = .68$, CFI = 1.0, RMSEA = 0.00, AIC = 26.03). Direct and indirect paths were all significant, except for the indirect path from hippocampal volumes to PHG response, which remained marginally significant ($b = -.31$, $p = .06$; 95% CI: $-.61$, $-.03$), as it was in the initial model. The only marginally significant direct effect was from BDI on PHG activity ($p < .07$), which could reflect an effect of depressive symptomatology on PHG activity that is independent from the effects of cortisol.



- Ageta, H., Murayama, A., Migishima, R., Kida, S., Tsuchida, K., Yokoyama, M., et al. (2008). Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis. *PLoS One*, 3(4), e1869.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 716–723.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*, 87(2), 81-97.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4), 463-484.
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S49-64.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2010). Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 66(1), 149-160.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., et al. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*.
- Baliki, M. N., Schnitzer, T. J., Bauer, W. R., & Apkarian, A. V. (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One*, 6(10), e26010.
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N., McHugh, S. B., Deacon, R. M., Yee, B. K., Bast, T., et al. (2004). Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(3), 273-283.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Beckner, V. E., Tucker, D. M., Delville, Y., & Mohr, D. C. (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci*, *120*(3), 518-527.
- Bentler, P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull*, *107*(2), 238-246.
- Bergami, M., Rimondini, R., Santi, S., Blum, R., Gotz, M., & Canossa, M. (2008). Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(40), 15570-15575.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., et al. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*, *3*(70), 70ra14.
- Bohmelt, A. H., Nater, U. M., Franke, S., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (2005). Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med*, *67*(2), 288-294.
- Bollen, K. A., & Long, J. S. (1993). *Testing structural equation models*. Thousand Oaks, CA:: Sage Publications, Inc.
- Borsook, D., Maleki, N., Becerra, L., & McEwen, B. (2012). Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron*, *73*(2), 219-234.
- Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem*, *10*(4), 270-274.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(15), 8016-8021.

- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, *371*(6499), 702-704.
- Catley, D., Kaell, A. T., Kirschbaum, C., & Stone, A. A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, *13*(1), 51-61.
- Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P. A., Baldi, P., Licudine, A., et al. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, *21*(2), 149-159.
- Cohen, J., & Cohen, P. (1983). *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Conrad, C. D., LeDoux, J. E., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci*, *113*(5), 902-913.
- Crofford, L. J. (2002). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *31*(1), 1-13.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *37*(11), 1583-1592.
- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci*, *15*(5), 689-695.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, *6*(6), 463-475.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, *42*(5), 855-863.
- Fairhurst, M., Wiech, K., Dunckley, P., & Tracey, I. (2007). Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*, *128*(1-2), 101-110.

- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, *65*(1), 7-19.
- Fillington, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*, *10*(5), 447-485.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*, *133*(4), 581-624.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, *5*(11), 1242-1247.
- Gondo, M., Moriguchi, Y., Kodama, N., Sato, N., Sudo, N., Kubo, C., et al. (2012). Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. *Neuroimage*, *63*(3), 1011-1019.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2003). *The Neuropsychology of Anxiety*. New-York: Oxford University Press.
- Gundel, H., Valet, M., Sorg, C., Huber, D., Zimmer, C., Sprenger, T., et al. (2008). Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. *Pain*, *137*(2), 413-421.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*, *2*(3), 289-293.
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(1), 1-35.

- Ho, Y. C., & Wang, S. (2010). Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior. *Neuroscience*, *171*(1), 153-161.
- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*, *1148*, 64-73.
- Karatsoreos, I. N., & McEwen, B. S. (2011). Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*, *15*(12), 576-584.
- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(16), 10825-10830.
- Kong, J., Gollub, R. L., Polich, G., Kirsch, I., Laviolette, P., Vangel, M., et al. (2008). A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*, *28*(49), 13354-13362.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*, *27*(15), 4004-4007.
- Kuhlmann, S., & Wolf, O. T. (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci*, *120*(1), 217-223.
- Lleras, C. (2005). Path Analysis. In K. Kempf-Leonard (Ed.), *Encyclopedia of social measurement* (Vol. 3, pp. 25-30). New-York: AcademicPress.
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., & McEwen, B. S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res*, *639*(1), 167-170.
- Lupien, S. J., Evans, A., Lord, C., Miles, J., Pruessner, M., Pike, B., et al. (2007). Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*, *34*(2), 479-485.
- Lyons, D. M., Yang, C., Sawyer-Glover, A. M., Moseley, M. E., & Schatzberg, A. F. (2001). Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(12), 1145-1151.

- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., McEwen, B., Burstein, R., & Borsook, D. (2012). Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct.*
- Maleki, N., Linnman, C., Brawn, J., Burstein, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*, *135*(Pt 8), 2546-2559.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, *338*(3), 171-179.
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, *840*, 33-44.
- McEwen, B. S., & Kalia, M. (2010). The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism*, *59 Suppl 1*, S9-15.
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, *153*(18), 2093-2101.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13508-13514.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, *1*(3), 277-299.
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, *16*(3), 233-238.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(6), 608-619.
- Moulton, E. A., Becerra, L., Maleki, N., Pendse, G., Tully, S., Hargreaves, R., et al. (2011). Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*, *21*(2), 435-448.

- Mutso, A. A., Radzicki, D., Baliki, M. N., Huang, L., Banisadr, G., Centeno, M. V., et al. (2012). Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*, *32*(17), 5747-5756.
- Oler, J. A., Fox, A. S., Shelton, S. E., Rogers, J., Dyer, T. D., Davidson, R. J., et al. (2010). Amygdalar and hippocampal substrates of anxious temperament differ in their heritability. *Nature*, *466*(7308), 864-868.
- Payne, J. D., Jackson, E. D., Hoscheidt, S., Ryan, L., Jacobs, W. J., & Nadel, L. (2007). Stress administered prior to encoding impairs neutral but enhances emotional long-term episodic memories. *Learn Mem*, *14*(12), 861-868.
- Peres, M. F., Sanchez del Rio, M., Seabra, M. L., Tufik, S., Abucham, J., Cipolla-Neto, J., et al. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *71*(6), 747-751.
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, *14*(2), 198-202.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*, *106*(2), 274-285.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., et al. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*, *21*(24), 9896-9903.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J. S., Rawlins, J. N., & Matthews, P. M. (2000). Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(16), 9281-9286.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916-931.

- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., et al. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, *10*(4), 433-442.
- Revest, J. M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P. V., et al. (2009). Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry*, *14*(10), 959-967.
- Rodriguez-Raecke, R., Niemeier, A., Ihle, K., Ruether, W., & May, A. (2009). Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*, *29*(44), 13746-13750.
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 423-433.
- Roy, M., Piche, M., Chen, J. I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Sapolsky, R. M. (1985). A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, *5*(5), 1228-1232.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, *5*(5), 1222-1227.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, *10*(9), 2897-2902.
- Schulz, B., Fendt, M., Richardson, R., & Schnitzler, H. U. (2004). Temporary inactivation of the perirhinal cortex by muscimol injections block acquisition and expression of fear-potentiated startle. *Eur J Neurosci*, *19*(3), 713-720.
- Schulz-Klaus, B. (2009). Neurotoxic lesion of the rostral perirhinal cortex blocks stress-induced exploratory behavioral changes in male rats. *Stress*, *12*(2), 186-192.

- Schulz-Klaus, B., Fendt, M., & Schnitzler, H. U. (2005). Temporary inactivation of the rostral perirhinal cortex induces an anxiolytic-like effect on the elevated plus-maze and on the yohimbine-enhanced startle response. *Behav Brain Res, 163*(2), 168-173.
- Schwabe, L., Bohringer, A., Chatterjee, M., & Schachinger, H. (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol Learn Mem, 90*(1), 44-53.
- Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest, 120*(11), 3788-3797.
- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., et al. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci, 31*(20), 7540-7550.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature, 476*(7361), 458-461.
- Steiger, J. H. (1990). Structural model evaluation and modification: An interval estimation approach. *Multivariate Behavioral Research, 15*(2), 173-180.
- Sterpenich, V., D'Argembeau, A., Desseilles, M., Balteau, E., Albouy, G., Vandewalle, G., et al. (2006). The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci, 26*(28), 7416-7423.
- Turk, D. C. (2002). A diathesis-stress model of chronic pain and disability following traumatic injury. *Pain Res Manag, 7*(1), 9-19.
- Unruh, A. M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain, 65*(2-3), 123-167.
- Wingenfeld, K., Nutzinger, D., Kauth, J., Hellhammer, D. H., & Lautenbacher, S. (2010). Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain, 11*(11), 1195-1202.

2.2. Article 2

Vachon-Preseau, E., Martel, M.O., Roy, M., Caron, E., Albouy, G., Marin, M.F., Plante, I., Sullivan M.J., Lupien, S.J., & Rainville P. Acute stress contributes to individual differences in pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. *The Journal of Neuroscience*, (in press).

Cette étude a également été initiée dans le cadre d'une collaboration entre P Rainville et MJ Sullivan sur la communication de la douleur chez les patients souffrants de douleur chronique. À l'instar de la première étude, l'emphase sur le stress est mon initiative (EVP) et j'ai développé le devis de recherche, j'ai coordonné/effectué l'acquisition de toutes les données neurobiologiques (cortisol, IRM et IRMf), analysé toutes ces données, et écrit l'article. M.J. Sullivan et son étudiant M.O. Martel ont contribué plus spécifiquement au recrutement et à l'évaluation clinique des patients. S. Lupien s'est ajoutée à titre de collaboratrice avec son étudiante M.-F. Marin pour l'évaluation de la réponse de stress par la mesure de cortisol (l'échantillonnage et toutes les analyses ont été effectués/coordonnés par EVP). E. Caron a contribué à l'acquisition des échantillons biologiques, G. Albouy et I. Plante ont contribué à l'élaboration des plans d'analyse des données (morphométrie, IRMf et analyses de médiation). M. Roy a contribué à l'élaboration des plans d'analyse et à la rédaction de l'article. P. Rainville a contribué à l'élaboration du devis de recherche, à l'élaboration du plan d'analyse et à la rédaction de l'article.

Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients.

Vachon-Preseau, E. ^{1,2}, **Martel, M.O.** ³, **Roy, M.** ⁴ **Caron, E.** ^{2,5}, **Albouy, G.** ², **Marin, M.F.** ⁶, **Plante, I.** ⁷, **Sullivan M.J.** ⁸, **Lupien, S.J.** ⁶, & **Rainville P.** ^{2,5,9}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montreal, Quebec, Canada

³ Department of Anesthesiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁴ Department of psychology, Columbia University, Montreal, Quebec, Canada

⁵ Department of Stomatology, Faculty of Dentistry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Louis-H. Lafontaine Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

⁷ Département de l'éducation, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁸ Department of psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁹ Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC), Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
4545 Chemin Queen Mary, Montréal, QC H3W 1W4
(514)-340-3540 #3892

Abstract

Individual differences in pain sensitivity and reactivity are well recognized but the underlying mechanisms are likely to be diverse. The phenomenon of stress-induced analgesia is well documented in animal research and individual variability in the stress response in humans may produce corresponding changes in pain. We assessed the magnitude of the acute stress response of 16 chronic back pain (CBP) patients and 18 healthy individuals exposed to noxious thermal stimulations administered in an fMRI experiment and tested its possible contribution to individual differences in pain perception. The temperature of the noxious stimulations was determined individually to control for differences in pain sensitivity. The two groups showed similar significant increases in reactive cortisol across the scanning session when compared to their basal levels collected over 7 consecutive days, suggesting normal hypothalamic–pituitary–adrenal axis reactivity to painful stressors in CBP patients. Critically, after controlling for any effect of group and stimulus-temperature, individuals with stronger cortisol responses reported less pain unpleasantness and showed reduced BOLD activation at the stimulus onset in nucleus accumbens and during pain in the anterior mid-cingulate cortex (aMCC), the primary somatosensory cortex, and the posterior insula. Mediation analyses indicated that pain-related activity in the aMCC mediated the relationship between the reactive cortisol response and pain unpleasantness. Psychophysiological interaction analysis further revealed that higher stress reactivity was associated with reduced functional connectivity between the aMCC and the brainstem. These findings suggest that acute stress modulates pain in

humans and contributes to individual variability in pain affect and pain-related brain activity.

1. Introduction

Individual differences in pain sensitivity are a robust phenomenon that originates from genetic and environmental factors (Chen, Dworkin, Haug, & Gehrig, 1989; Dionne, Bartoshuk, Mogil, & Witter, 2005; Nielsen, Staud, & Price, 2009). Brain-imaging studies have shown that the subjective pain experience is reflected by the individual brain activity in several targets of the spino-thalamo-cortical pathways (Bornhovd et al., 2002; Coghill, et al., 2003). For instance, Coghill *et al* (2003) showed that individuals reporting higher heat pain sensitivity during a psychophysics experiment also displayed stronger brain activity in the primary somatosensory cortex, the anterior cingulate cortex and the pre-frontal cortex when compared to less sensitive individuals. A better understanding of the causes of inter-individual differences in pain sensitivity and pain-related neural responses in healthy and chronic pain patients would be crucial for improving the evaluation and the treatment of pain (Nielsen, et al., 2009). One factor likely to explain variability in the brain response to noxious stimuli and in the perception of pain is the acute stress response. This is critical because both noxious stimuli and MRI context have strong intrinsic values as physical/psychological stressors (Friedman, Ader, Grota, & Larson, 1967; Tessner, Walker, Hochman, & Hamann, 2006) and acute stress responses are likely to influence the neurophysiological mechanisms underlying the perception of pain.

One of the adaptive consequences of acute stress on the organism is the inhibition of the pain system (Madden, Akil, Patrick, & Barchas, 1977; Willer, et al., 1981) that is partly resulting from descending inhibition of the spinal cord (Akil, et al., 1986; Butler & Finn, 2009; Hohmann et al., 2005). While animal studies mainly focused on brainstem and spinal

regulation of the stress-induced analgesia, one should also expect that such inhibitory systems would in turn reduce the nociceptive activation of ascending pathways reaching diencephalic and telencephalic targets and should thereby reduce the cerebral pain response. In humans, recent findings indicate that acute stress response involves large scale reorganization of the brain networks underlying the regulation of vigilance and sensory processing, including the aMCC, the frontoinsula cortex and subcortical regions (Hermans, et al., 2011). These findings suggest that acute stress is likely to regulate the pain-related brain responses and the perception of pain.

In this study, we examined individual differences in brain responses to painful stimuli as a function of the acute stress response measured by the salivary level of cortisol in chronic back pain (CBP) patients and healthy volunteers. We first hypothesized that the administration of painful thermal stimulations in the MRI context would increase the levels of cortisol. We further examined if CBP impacts the cortisol reactivity to pain or the pain-related brain activity. We secondly hypothesized that individuals with stronger reactive cortisol responses during the imaging study would report less pain and would show less pain-related brain activity in regions referred to as the “pain matrix” (Apkarian, et al., 2005). Mediation analyses were lastly used to determine if the pain response in these cortical structures mediated the expected inverse relation between the reactive cortisol levels and the pain ratings.

2. Methods

2.1 Participants

Forty-two participants (21 idiopathic CBP patients and 21 Controls) were recruited through local pain treatment centers and newspaper advertisements in Montreal and gave written informed consent to participate to this study. The age of the CBP patients (11 women) ranged from 23 to 49 years old (mean: 36 years old) and was matched in healthy controls (10 women; 21 to 53 y.o.; mean 36 y.o.). Patients reported having chronic idiopathic low back pain for at least 6 months. Chronic pain severity was assessed with the McGill pain questionnaire (Melzack, 1975).

Eight participants had to be excluded because of head movement exceeding 3.5 mm (n= 4), abnormally high baseline cortisol (n=1), depressive mood (Beck Depression Inventory score higher than 17; n=1) and because of technical problems during the scanning session (n = 2). The final sample includes 16 CBP and 18 controls.

2.2 Salivary cortisol

Cortisol is the end-product of the HPA axis activation that can be used as a biomarker of the stress response. Salivary cortisol is mostly used over the plasma cortisol because it is a non-invasive sampling technique (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Saliva samples were obtained using the passive drool method. Participants were asked to fill 10 mm of pure saliva in a small plastic vial using a straw. The samples were then maintained at -20°C until the time of cortisol concentration determination. Analyses were performed at the Centre for Studies on Human Stress (Douglas Mental Health Institute, Montreal Site, Canada; www.humanstress.ca) using an Enzyme Immunoassay (EIA) kit from Salimetrics LLC (Pennsylvania, USA).

Figure 1 presents the timing at which the reactive salivary samples were collected. Each participant was asked to collect salivary samples through the day of the scanning experiment to evaluate the effect of acute stress on cerebral pain processing. All participants were tested in the afternoon to control for circadian fluctuations of cortisol. On the day of the experiment, four samples were collected: **a.** at the arrival of the participant to the lab (between 11:40 am and 1:52 pm; mean time 1:01 pm), **b.** before entering the scan (between 1:10 pm and 3:43 pm; mean time 2:37 pm), **c.** immediately after getting out of the scan (between 3:05 pm and 5:19 pm; mean time 4:18 pm), and **d.** immediately before returning home (between 4:20 pm and 6:25 pm; mean time 5:36 pm).

Participants were also instructed to collect 5 samples per day during 7 consecutive days starting the day after the scanning experiment. These samples were used to measure the basal levels of cortisol and its association with chronic pain (Vachon-Preseu et al., 2013). A linear equation predicting the expected basal levels of cortisol between 12h00 PM and 4h00 PM was calculated for each participant. This permitted to determine the normal level of cortisol expected at the time when the reactive salivary samples were collected during the day of the scanning experiment. The individual basal levels of cortisol were then subtracted from the reactive levels of cortisol to control the diurnal variations and the individual variation of basal cortisol secretion. An area under the curve with respect to the ground (AUCg) was calculated as follow (Pruessner, et al., 2003):

$$AUCg = \frac{(sample\ 3 + sample\ 2) * t2}{2} + \frac{(sample\ 4 + sample\ 3) * t3}{2}$$

Here, t_2 and t_3 represent the time between the measurements. This index quantified the global cortisol increase induced by the noxious stimulations administered in the fMRI context when taking into account the individual curve of basal cortisol. The individual AUCg values were used to evaluate the influence of acute stress on pain perception and pain-related brain processing.

2.3 Controlling for potential confounds

The *Beck Depression Inventory—second edition* (BDI II (Beck, et al., 1996)) was administered to ensure that no participant included in the final sample was in a depressive mood. The BDI is a 21 items self-report questionnaire that was assess the depressive symptoms experienced during the last two weeks. The mean score on the BDI was higher in the CBP (8.3 ± 6.5) than in the controls (2.9 ± 3.5 ; $p = .006$) but indicated minimal depressive moods (all scores ≤ 17).

The patients' medication used during 60 days prior of the experiment was also documented. Six CBP patients reported having used muscular relaxant, ibuprophen, NSAIDs or SNRIs to control their pain. Other forms of medications were used for thyroid regulation ($n = 1$ CBP and 1 control), asthma or allergies ($n = 2$ controls), high arterial pressure ($n = 1$ CBP) and anxiety ($n = 1$ control). Eight CPB patients and 14 controls were medication free. Additional analysis confirmed that ruling out the effect of medication by covariance did not change the results of the cortisol analyses suggesting that the medication did not contribute to the findings of the present study.

2.4 Experimental procedure and material

Psychophysical intensity estimations were conducted using the method of constant stimuli in each participant in a pre-experimental session to determine the temperature that was perceived as strongly painful. A computer-controlled thermal stimulator induced pain with a $3 \times 3 \text{ cm}^2$ contact probe (Medoc TSA-2001; Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) attached to the left lower leg. Baseline temperature always remained at 38°C . The pain threshold was determined by asking subjects to adjust the stimulus using the buttons of a computer mouse to increase or decrease the temperature in steps of 0.1°C until the stimulus corresponded to the smallest intensity considered painful. This procedure was performed four consecutive times and the average temperature of the three last stimulations was used as the individual pain threshold. Then, twelve 9-s heat stimuli (2-s ramps and 5-s plateau) were administered with temperatures of -2°C , -1°C , 0°C , $+1^\circ\text{C}$, $+2^\circ\text{C}$, $+3^\circ\text{C}$ below/above the individual pain threshold. These were applied in a predetermined pseudo-random order on the lower right leg of the participants. After each stimulus, participants were asked to evaluate if the stimulation was warm or painful and provide self-report ratings of the intensity of the stimulus using a verbal numerical report ranging between “0 - no pain” to “100 - extreme pain” or “0 - no sensation” to “100 – very warm”. The ratings at each temperature were averaged and plotted against the physical stimulus level in order to create a psychophysical intensity curve. The temperature at the mean pain intensity rating of 75 was selected to induce pain in the MRI experiment. The temperature required to produce strong pain was comparable between the two groups (Healthy $48.5^\circ\text{C} \pm 1.2$ and CBP patients $48.1^\circ\text{C} \pm 1.3$; $p = .75$). The temperature at a psychophysical warm intensity score of

50 was selected to induce the control condition (Healthy $43.2^{\circ}\text{C} \pm 1.0$ and CBP patients $42.8^{\circ}\text{C} \pm 0.7$; $p = .12$).

The MRI experiment consisted of two runs of thermal stimuli applied to the lower right leg of the participants that was followed by two separate runs during which the participant observed images displaying pain evoking or neutral images. The data regarding pain-evoking or neutral images are presented elsewhere (Vachon-Pressseau et al., 2012). In two functional scans, 16 non-painful and 16 painful thermal stimuli were applied in a pseudo-random order to the left lower leg. The rate of temperature increase from baseline was adjusted individually to reach the target temperature in 2s, and remained at a plateau for 5s, before returning to baseline in 2s. A long ISI (18-25s) was used to prevent sensitization and to allow subjects to rate each stimulus. After each stimulus, the participant indicated if he perceived the thermal stimuli as warm or painful by using the index and middle finger keys of a MRI-compatible response box. If the stimulation was categorized as painful, the participant was asked to successively rate the intensity and the unpleasantness of the painful experience on computerized visual analogue scales (VAS) displayed using E-Prime (Psychology Software Tools Inc.; <http://www.pstnet.com>) on a screen located at the head-end of the scanner and viewed via a mirror. The scales were presented during 12 seconds each and labeled with the verbal anchor “no pain” or “not unpleasant” at 0 (left extremity) and “extreme pain” or “extremely unpleasant” at 100 (right extremity). If the stimulation was evaluated as warm, a VAS ranging from “0 - no sensation” to “100 - very warm” was presented during 18 seconds. The ratings were produced by moving a cursor using the index and middle finger of the right hand and were recorded in E-prime.

2.5 fMRI image acquisition and analyses

Imaging was performed on a 3.0 T whole-body scanner (Siemens TRIO), using an 12-channel head coil, at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) in Montréal, QC, Canada. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal was acquired using a standard T2*-weighted gradient-echo EPI sequence (TR = 3000 ms, TE = 30 ms; flip angle = 90°; matrix; FOV = 220 x 220 mm²; 227 volumes; 40 interleaved, axial slices per whole-brain volume at 3.4 mm thickness; in-plane resolution of 3.4 × 3.4 mm for isotropic voxels). Structural images were acquired using a high-resolution, T1-weighted MPRAGE sequence (TR = 2300 ms; TE = 2.99 ms; flip angle = 9°; FOV = 256 mm; matrix = 256 × 256; 1 × 1 × 1.2 mm voxels; 160 slices per whole-brain volume). All data preprocessing and analysis was done using SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Version 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) executed in Matlab 7.8. (Mathworks, Sherborn, Massachusetts). Offline preprocessing of functional images included slice-time correction, motion correction and realignment, co-registration of each subject's functional and anatomical volumes, spatial normalization (MNI space), spatial smoothing (8 mm FWHM Gaussian kernel), temporal smoothing with a high-pass filter to remove low-frequency noise (cut-off = 128s), and correction for auto-correlation using a first-order auto-regressive model (AR1).

The analysis of fMRI data was based on a mixed effects model conducted in two serial steps accounting for fixed and random effects. For the fixed effect, a general linear

model estimated changes in brain regional responses for each subject. The noxious and the warm stimuli and their sub-events were modeled using the following six regressors: $Warm_{\text{ramp-up}}$, $Warm$, $Warm_{\text{rating}}$, $Pain_{\text{ramp-up}}$, $Pain$, and $Pain_{\text{ratings}}$. The ramp-up consisted of 2 seconds during which the temperature rose to the target level, and the Warm/Pain events consisted of the 5 seconds plateau and the 2 seconds ramp-down during which subjects typically experience some pain before the stimulus has reached baseline temperature. For each trial type, a given item was modeled as a delta function representing its onset and duration. The ensuing vector was convolved with the canonical hemodynamic response function, and used as a regressor in the individual design matrix. Movement parameters estimated during realignment (translations in x, y, and z directions and rotations around x-, y-, and z-axes) and constant vector were also included in the matrix as a variable of no interest.

Linear contrasts tested the main effect of pain by subtracting warm-related brain activity from the pain-related brain activity [Pain vs. Warm] to control for non-specific neural response to thermal sensory input. This linear contrast and the main effect of $Pain_{\text{ramp-up}}$ generated statistical parametric maps [SPM(T)]. These summary statistical images were then further spatially smoothed (Gaussian kernel 6 mm FWHM) and entered in a second-level analysis, corresponding to a random effects model and accounting for inter-subject variance.

The random effects model was first used to perform two-sample t-tests comparing the main effect of $Pain_{\text{ramp-up}}$ and the contrast [Pain vs. Warm] between the groups. This permitted to determine if neural activity differed in CBP patients. As no significant group

effect was observed in these contrasts, the data from all subjects was used in the following analyses to test the relation between the cortisol response and pain-evoked BOLD responses. To this end, the individual within-subjects contrasts images for Pain_{ramp-up} and [Pain vs. Warm] were regressed against the individual AUCg. As a conservative measure, these analyses included covariates controlling for the group and the baseline individual pain sensitivity as determined by the temperature required to produce strong pain in the pre-scanning session. The inclusion of these covariates did not affect the main findings reported here.

The resulting set of voxel values for each contrast constituted a map of the t statistic [SPM(T)] that was thresholded at an uncorrected $p < 0.001$. Statistical inferences were based on a family-wise error correction (FWE $p < .05$) over region of interests (ROI). Previous studies have shown that pain involves a biphasic BOLD-signal change (L. Becerra, Breiter, Wise, Gonzalez, & Borsook, 2001) corresponding to an early response coding the motivational response to the noxious stimulation in the NAc (Baliki, et al., 2010) and a later response corresponding to the peak of the conscious pain experience that is coded in the primary and secondary somatosensory cortices (SI and S2), the mid anterior cingulate cortex (aMCC), and the posterior insula (pINS) (Apkarian, et al., 2005). The NAc, the cingulate cortex, the post central gyrus and bilateral insula were therefore defined anatomically using WFU PickAtlas software toolbox (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003) and used as a priori determined ROIs.

2.6 Mediation analysis

A mediation analysis is a statistical procedure used to examine the direct and indirect (mediating) links between variables to test a given theoretical model empirically (Lleras, 2005). To evaluate the mediation hypothesis, bootstrap analysis simulating 2 000 samples were performed with Amos statistical software package (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics/amos/>). The bootstrapping method tests whether the indirect effect of a predictor variable on the outcome variable is significant. Here, we first extracted the mean parameter estimates in a small sphere of 3mm of radius around the peak of activation that negatively correlated with the AUCg in the mACC, the pINS, and SI and secondly tested if the brain activity in each one of these regions indirectly predicted the pain unpleasantness ratings.

2.7 Functional connectivity

Psychophysiological interaction (PPI) analyses (Friston et al., 1997) were computed to identify brain regions involved in descending modulation showing a significant change in functional connectivity with the aMCC (see below) in proportion to the acute stress response. New linear models were generated at the individual level, using three regressors. The first represented the condition [Pain Vs Warm], the second the activity extracted in the reference area, and the third the interaction of interest between the first (psychological) and the second (physiological) regressors. The individual within-subject contrast was then regressed against the individual AUCg to determine functional connectivity within a ROI delineating the midbrain, the pons and the medulla. This analysis indicates the modulation effect of the stress response on the strength of the functional connectivity between the

aMCC and the brainstem ROI.

3. Results

3.1 Warm and Pain perception

Baseline individual differences in thermal sensitivity were controlled using a stimulus-adjustment procedure. The warm stimulation was rated as slightly to moderately intense on the VAS during scanning in both groups (Healthy 31.2 ± 16.1 , and CPB patients 28.1 ± 20.6 ; $p = .61$). The noxious thermal stimulations also induced similar levels of pain during the scanning session, as confirmed by the ratings of pain intensity (mean \pm SD: Healthy 75.0 ± 9.4 ; CPB patients 77.5 ± 13.7 ; $p = .20$) and unpleasantness (Healthy 72.7 ± 8.7 and CPB patients 75.8 ± 14.7 ; $p = .10$). Multilevel linear modeling was used to determine if differences in cortisol were confounded with possible individual differences in sensitization/habituation. The results show that there was no global sensitization/habituation effect across the group and that individual differences in cortisol reactivity were not related with temporal changes in pain intensity or unpleasantness (p 's $> .65$). This confirmed that we adequately controlled for baseline individual sensitivity differences by selecting stimuli that produced the target levels of pain and that the paradigm produced reliable pain experiences throughout the experiment.

3.2 Cortisol levels increase during the scanning experiment

Cortisol levels measured from the samples collected at the arrival of the participant to the lab (sample 1), before getting in the scanner (sample 2) and before returning home

(sample 4) were almost identical to basal levels estimated from the diurnal curves obtained in the following 7 days. The sample collected when the participant got out the scanner (sample 3), however, reveals a clear increase in levels of cortisol in both groups (one tailed t test Figure 1.A Healthy $t(17) = 2.4$; $p = .014$; Figure 1.B CBP patients $t(15) = 2.1$; $p = .028$). Computing the AUCg by subtracting the individual curve of basal cortisol allowed quantifying this acute response. No differences in the mean AUCg were observed between the two groups, suggesting normal hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity to the stressor in the CPB patients (Healthy 7.1 ± 13.5 ; CBP patients 6.5 ± 17.0 $p = .19$). This index of cortisol reactivity was used as a between-subject variable in the fMRI analyses.

3.3 Pain-related brain activation

The Pain_{ramp-up} and the [Pain vs. Warm] contrast were used to determine brain regions involved in the onset phase and in pain-related processes. Figure 3 shows the combined pain-related brain activations. Figure 3.A. confirms that the NAc had increasing activity during the Pain_{ramp-up} (see Table 1). Figure 3.B. revealed that the [Pain vs. Warm] contrast elicited peaks of activity in several regions often referred to as the «pain matrix» that included the thalamus, the primary sensorimotor cortices, the lateral parietal operculum, the insular cortex and the aMCC (Apkarian, et al., 2005). No significant group difference was found for the pain effects (p 's > .001 uncorrected).

3.4 Reduced pain in individuals showing a stronger stress response

To investigate the relationship between acute stress and brain activity, the inter-individual AUCg was entered as a regressor predicting the main effect Pain_{ramp-up} and the contrast [Pain vs. Warm] in pre-determined ROI. Figure 4 and 5.A show that the early response of the NAc (x,y,z 16, 6, -10) and the pain response in the aMCC, SI (matching with the leg representation), and the pINS correlated negatively with the AUCg (see Table 2). Complementary analysis shown in the figures indicated that both group contributed to these effects. Importantly, no brain activation correlated positively with the AUCg, in the onset phase or the pain response, even at a less stringent threshold of p -uncorrected < 0.001 . The results also show that the individual differences in pain unpleasantness were inversely related to AUCg ($r = -.39$; $p = .03$). A similar negative correlation between the AUCg and pain intensity ratings was also observed but failed to reach significance ($r = -.29$; $p = .11$). Taken together, these effects indicate that healthy and CBP patients showing a stronger stress response during scanning also showed reduced pain-related brain activity and reported less pain unpleasantness.

3.5 The relation between acute stress and pain is mediated by brain activity in the aMCC

Bootstrap analyses were used to determine if an indirect effect of brain activity in the aMCC, the SI, and the pINS could mediate the direct relationship between the AUCg and pain unpleasantness. Figure 5.B. shows that the relation between the AUCg and pain unpleasantness was fully mediated by the brain activity in the aMCC ($b = -.31$, $p = .01$; 95% CI: $-.63$ to $-.08$), but not in the SI or the pINS (p 's $> .43$). These results support a key role of the aMCC in the regulation of pain by stress. Finally, a PPI analysis revealed that

individuals with stronger stress responses showed reduced functional connectivity between pain-related activity in the aMCC and the brainstem (Table 3 and Figure 6). This suggests that stress-related analgesia is associated with reduced brain activity in the aMCC and functional connectivity with the brainstem regions involved in descending modulation mechanisms.

4. Discussion

In this study, we examined the association between the individual reactive cortisol response to noxious stimuli administered in a MRI environment and pain perception and pain-related brain activity in CBP patients and healthy individuals. Consistent with the notion that pain imaging studies can be conceived as an acute stressor, the results confirmed an increase of cortisol during the MRI session in both groups when compared with their basal levels. When controlling for the group and for baseline individual differences in pain sensitivity, the results indicate that individuals showing the largest reactive cortisol response reported less pain unpleasantness during scanning. This was parallel by the brain imaging results showing weaker NAc activation during the onset phase of the noxious stimulation and weaker responses in the aMCC, the pINS and SI during the pain stimulus. Complementary analyses established that both groups contributed to this effect. Mediation analysis permitted to determine that activation in the aMCC, but not in other pain-activated regions, mediated the inverse relation between acute stress response and pain. Interestingly, stronger stress responses also decreased the functional connectivity of the aMCC with the midbrain and the medulla. These findings are novel and important

for two reasons. First, they demonstrate the association and the potential brain mediator of the relation between acute stress response and the pain experience observed in healthy and CBP patients. Second, they reveal the importance of individual acute stress responses as a major source of variability (and potential confound) in the brain response to noxious stimuli and the experience of pain.

Stress-induced analgesia has been largely documented in animal studies and is believed to result from the down-regulation of neural activity in the dorsal horn of the spinal cord (Butler & Finn, 2009). Little is known however about the impact of acute stress on brain networks underlying the perception of pain. The neurons from the dorsal horn project to supraspinal structures producing robust response in a brain network including SI-SII, the aMCC, and the insular cortex (Apkarian, et al., 2005; Duerden & Albanese, 2011), that generates a cortical signature of acute pain. Several studies have shown that pain regulation consistently modulates brain activity in these areas (Price, 2000). Differences in the pain response in at least part of this brain network are also believed to explain individual variability in pain sensitivity (Coghill, et al., 2003). Accordingly, our findings indicate that individuals with stronger reactive cortisol responses engaged pain-related inhibitory processes reducing brain activity in these regions.

When testing the indirect effect of brain activity on the relation between acute stress and analgesia, our results show that the association between stress responses and lower pain unpleasantness was mediated by neural activity in the aMCC, but not in SI or the pINS. This is in accordance with a whole body of literature showing that the aMCC is a key structure involved in negative emotions, pain processing and cognitive control (Shackman,

et al., 2011). It has been suggested that the aMCC could be a hub where pain and aversive events are associated to motor responses and instrumental behaviors as part of its general role in adaptation (Dum, et al., 2009; Shackman, et al., 2011). Consistent with this, the aMCC has connections with other limbic structures such as the amygdala (Morecraft et al., 2007), the NAc (Williams & Goldman-Rakic, 1998), and the periaqueductal gray matter (PAG; (An, Bandler, Ongur, & Price, 1998)) and is involved in the motivational and affective dimensions of the pain experience (Johansen, et al., 2001; Rainville, et al., 1997). Interestingly, previous studies have associated the acute stress measured by reactive cortisol with the reduction of activation in the anterior cingulate cortex and the limbic system during a psychological stressor (Pruessner et al., 2008; Wang et al., 2005). This suggests that the aMCC plays a critical role in the adaptation to pain and that its modulation by acute stress could be responsible for the reduction of pain unpleasantness.

Animal studies have revealed that the mechanisms of pain regulation by stress involves a combination of catecholamines (Joels, et al., 2011) and endogenous opioids (Akil, et al., 1986; Willer, et al., 1981) that modulate the nociceptive response of dorsal horn neurons and that these descending regulatory mechanisms are partly governed by the PAG and the rostral ventromedial medulla (RVM) (Butler & Finn, 2009). Building on this literature, we show that stress responses reduced the functional connectivity between pain-related activity in the aMCC with the midbrain and the RVM. Although the peak of activity in the midbrain was located adjacent to the PAG, these findings are consistent with animal studies and support the conception that stress activates descending modulatory mechanisms. Hence, the reduction of functional connectivity observed in our study could

reflect a reduction in facilitatory activation leading to reduced ascending nociceptive signals and pain ratings. Reciprocally, the reduction in pain may reflect higher order processes leading to a reduction in pain-related brain activity in the aMCC which in turn may diminish its interaction with descending modulation systems. Further studies should clarify this effect by including additional measures of spinal nociceptive activity to investigate more directly the engagement of cerebro-spinal regulatory processes (Piche, Arsenault, & Rainville, 2009; Roy, et al., 2009).

Our results may also reflect a direct modulator effect of stress on cerebral activity. For instance, functional magnetic resonance neuroimaging (fMRI) combined to pharmacological manipulations in humans showed that acute stress induces the releases of noradrenaline that influence large scale networks involved in the state of arousal and the processing of sensory informations (Hermans, et al., 2011). Moreover, the impact of hydrocortisone has been shown on the prefrontal cortex and the hippocampus during memory formation (Henckens et al., 2011), the amygdala during the observation of fearful faces expressions (Henckens, et al., 2010), and the dorsolateral prefrontal cortex during working memory (Henckens, van Wingen, et al., 2011). These studies suggest that stress mediators promote the survival of the organism by facilitating and/or inhibiting cerebral networks involved in the function being examined in the corresponding behavioral tasks, and that these changes can be tracked by BOLD-signal changes in the corresponding brain areas. Consistent with these studies, our results suggest that the cerebral network responding to noxious stimulations is sensitive to acute stress and that the stress mediators

down-regulated the brain activity in pain-related areas. However, the direction of these effects may depend on a variety of factors.

A recent study provided conflicting results showing that stress induction was rather associated with higher pain ratings and lower pain threshold (Choi, Chung, & Lee, 2012). The methodology however only provided an after-effect of stress, while our results rather reflect a concurrent effect of stress on pain. This is an important experimental difference because the glucocorticoids exert a rapid modulation of the synaptic plasticity followed by a long-term gene-mediated inhibition of brain plasticity favoring recovery following a stressful event (Joels, et al., 2011). Hence, it has been suggested that the rapid effects of noradrenaline interacting with the nongenomic effects of glucocorticoids are lasting less than 30 minutes while the slower genomic effect of glucocorticoids would be lasting several hours (for a review see (Joels, et al., 2011)). The discrepancy between the studies may therefore results from the time dependant dynamic nature of stress responses with the rapid effects contributing to the immediate adaptation to a threatening situation and the slower effects promoting homeostatic restorative functions (de Kloet, et al., 2005; Henckens, et al., 2010).

On the other hand, another previous study has shown that noxious stimulation administered after a stress induction task were rated as less painful but associated with increasing brain activity in pain responsive brain regions (i.e. SI, SII, ACC and bilateral anterior insula) (Yilmaz et al., 2010). Our findings are in sharp contrast to these results since we rather found a reduction of pain-related brain activity in response to thermal pain stimulations. This discrepancy might results from different methodology because we

quantified the stress response by cortisol measures (basal and reactive) and we avoided using a psychological stressor adding to the already stressful MRI context (Tessner, et al., 2006). Moreover, the use of psychological stress induction made the counterbalancing of experimental conditions impossible and the interpretation somehow speculative. Since most previous pain studies demonstrate that analgesia reflects a reduction of brain activations in the areas receiving projections from the STT (e.g. (Bantick et al., 2002; Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller, & Buchel, 2006; Koyama, McHaffie, Laurienti, & Coghill, 2005; Longo, Iannetti, Mancini, Driver, & Haggard, 2012; Piche, et al., 2009; Roy, et al., 2009; Villemure & Bushnell, 2009; Wager et al., 2004)), we feel confident that our brain imaging results do reflect analgesic effects associated with the stress response.

One of the goals of the present study was to determine if acute stress differently impact the pain-related brain network in CBP patients when compared to healthy individuals. In the present study, we did not observe group differences in reactive salivary cortisol, pain perception and pain-related brain activity. Moreover, both groups had their pain-related brain activity reduced when the individual displayed increases in reactive cortisol responses. These findings suggest that the acute stress reactivity and its impact on pain sensitivity were preserved in CBP patients. In a companion study, we however reported group differences in basal cortisol, which supported a dysregulation of allostasis functions in CBP patients ((Vachon-Preseau, et al., 2013); see also (Borsook, et al., 2012)). Taken together, these studies strengthen the predominant view that chronic pain does not disrupt the acute response to stress and the sensory dimension of pain, but rather

induces long-term changes in neural systems underlying affective-motivational functions (Apkarian, et al., 2009; Baliki, et al., 2010; Baliki, et al., 2012).

Conclusion

This study shows that stronger reactive stress responses measures by cortisol are associated with reduced cerebral processing of acute noxious stimuli and result in a diminution of pain unpleasantness. More precisely, we show that reduced pain-activation within the aMCC mediated the inverse relation between acute stress and pain. Further studies are however needed to disentangle the relative contribution of spinal and cortical processing during stress-induced analgesia in humans and determine more precisely how stress-related physiological processes contribute to chronic pain conditions.

Acknowledgements

We thank Carolyn Hurst and André Cyr for their help in MRI data acquisition, and Sylvia Villeneuve for her scientific advices and support. This work was supported by grants from the *Fonds de recherche Québec – Santé* (FRQS; to P.R. and M.J.S.) and from the Canadian Institute for Health Research (CIHR; P.R.). During this project, EVP received doctoral scholarships from the CIHR and FRQS.

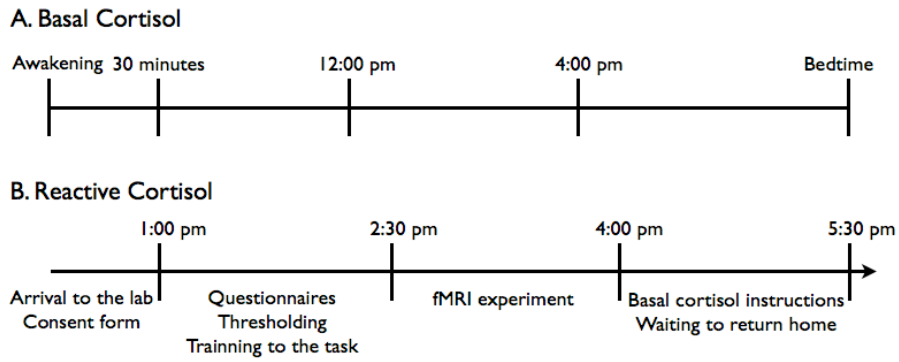
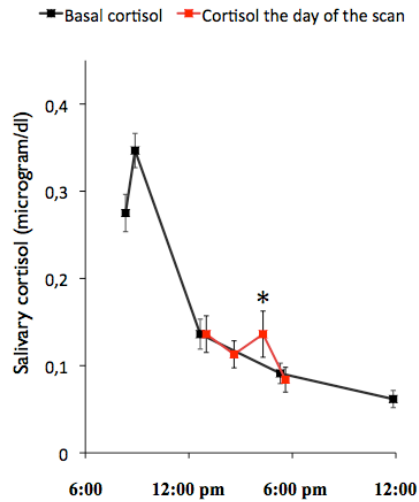


Figure 1: The time at which reactive and basal cortisol samples were collected.

A. Salivary cortisol in Healthy individuals



B. Salivary cortisol in CBP patients

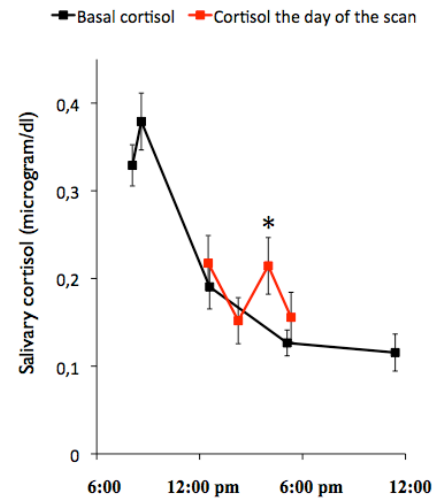
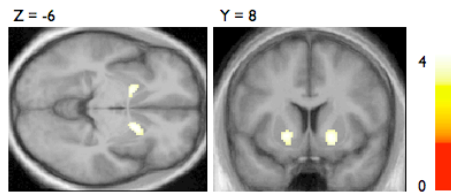


Figure 2: The red line indicates the reactive cortisol response to the noxious stimulations administered in a MRI context and the black line indicates the diurnal basal levels of cortisol collected over 7 days. The results indicate that both CBP patients and healthy individuals displayed significant increases in cortisol after the scanning session (p 's < .03).

A. Pain ramp-up



B. Pain Vs Warm

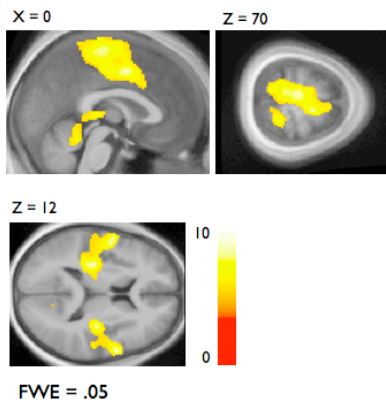


Figure 3: **A.** The [$\text{Pain}_{\text{ramp-up}}$] condition elicited a BOLD-signal response in the NAc. **B.** The [Pain vs. Warm] contrast elicited a BOLD-signal response in pain-related brain regions. Note that both analyses controlled for the group and the individual temperature used to elicit strong heat pain (see methods). Functional data are shown over the mean structural image of all participants (displayed at $p < .001$ uncorrected).

Negative regression of the AUCg with Pain ramp-up

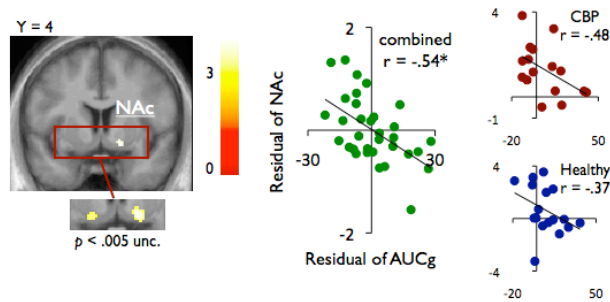
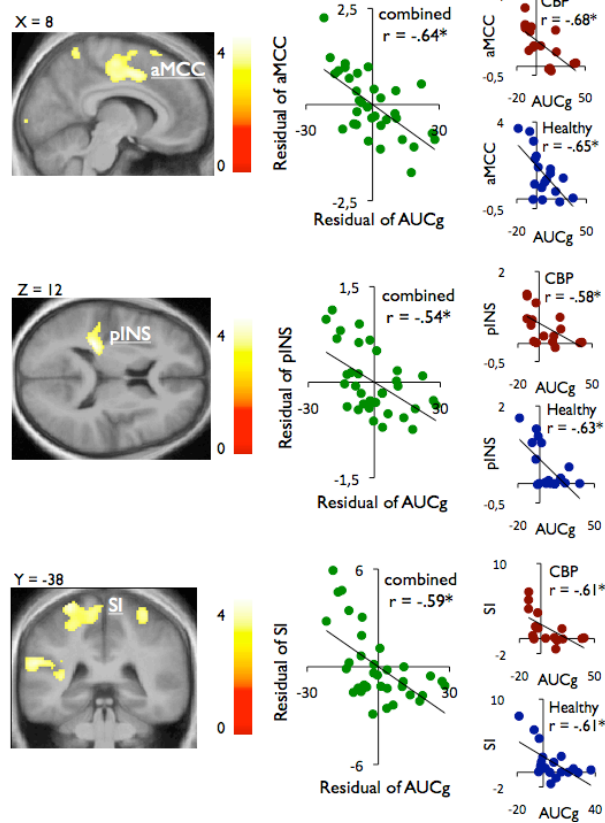


Figure 4: The AUCg of the reactive cortisol response negatively correlated with the BOLD signal response in the NAc (x,y,z 16, 6, -10). The scatter plot (green) represents the residual of the mean parameter estimates (a.u.) in the right NAc against the residual AUCg of the reactive cortisol, after controlling for the group and the stimulus temperature (see methods). Additional scatter plots represent the mean parameter estimates (a.u.) in the NAc against the AUCg for reactive cortisol in each CBP patients (red) and healthy individuals (blue) separately. Functional data are shown over the mean structural image of all participants (displayed at $p < .001$ uncorrected unless otherwise specified). (*) significant at $p < .05$.

A. Negative regression of AUCg with [Pain Vs Warm]



B. Mediation between AUCg and pain

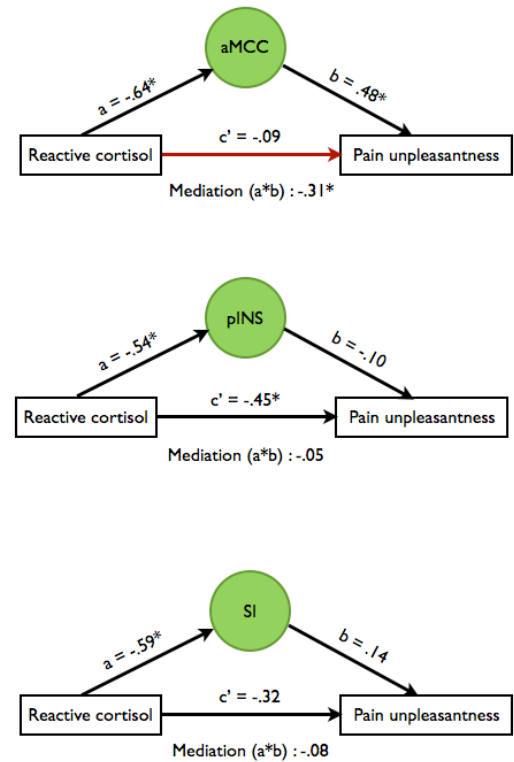


Figure 5: **A.** The AUCg of the reactive cortisol response negatively correlated with the BOLD signal response in the aMCC, the SI, and the pINS. The scatter plot (green) represents the residual of the mean parameter estimates (a.u.) in the each of these regions against the residual AUCg of the reactive cortisol. Additional scatter plots represent the relation between AUCg and brain activity for the CBP patients (red) and healthy individuals (blue) separately. Functional data are shown over the mean structural image of all participants (displayed at $p < .001$ uncorrected). **B.** Bootstrap analyses shows that the aMCC, but not SI or the pINS mediated the inverse relation between the reactive cortisol and the pain unpleasantness. (*) significant at $p < .05$.

Pain-related connectivity between aMCC and brainstem
relative to AUCg

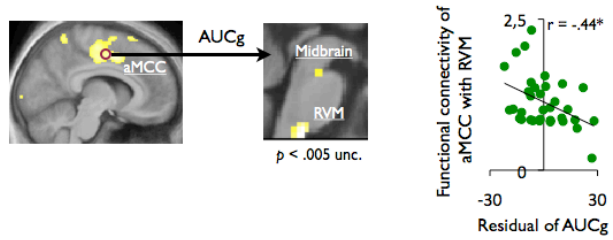


Figure 6: The functional connectivity of the anterior mid cingulate cortex (aMCC) with the midbrain and the rostral ventromedial medulla increased during pain but this effect was reduced in individuals showing stronger acute stress response (AUCg). Functional data are shown over the mean structural image of all participants (displayed at $p < .001$ uncorrected unless otherwise specified).

<u>A. Peaks of activation for the main effect [Pain ramp-up] (p < .001 unc.)</u>				
BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK z-value
	x	y	z	
Anterior insula	34	22	8	3.25
	-30	18	10	3.24
Nucleus accumbens (NAc)	18	8	-6	3.59
	-18	6	-4	3.58
<u>B. Peaks of activation for the [Pain Vs Warm] contrast (p < .05 FWE)</u>				
BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK z-value
	x	y	z	
Pre central gyrus	60	4	8	6.67
	-56	-2	6	6.31
Mid anterior cingulate cortex (mACC)	6	-4	44	6.41
Superior frontal gyrus	10	-6	68	5.94
Posterior insula	36	-16	16	6.20
	-32	-22	18	6.30
Thalamus	14	-20	-2	4.93
	-10	-24	-6	5.77
Lateral operculum	56	-24	22	6.22
	-50	-30	26	6.57
Paracentral lobule	6	-22	66	6.40
Post central gyrus	-10	-36	64	6.22
	20	-42	68	5.54
Cerebellum	4	-44	-18	5.19
	36	-44	-34	5.90

Table 1: The peak of activation during **A.** the early phase of the pain response (Pain_{ramp-up}) when using a threshold of $p < .001$ uncorrected and **B.** during the pain response (Pain Vs Warm) when using a threshold of $p < .05$ after correcting for family wise error (FWE) on the whole brain.

<u>A. Negative regression of AUC over [Pain ramp-up] with ROI in the NAc</u>						
BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK	p (ROI)	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>z-value</i>		
Nucleus accumbens (NAc)	16	6	-10	3.19	.01	
<u>B. Negative regression of AUC over [Pain Vs Warm] with a whole brain cluster analysis</u>						
<i>k</i>	BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK	p (FWE)
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>z-value</i>	
2 364	Pre central gyrus	0	6	64	3.42	<.001
		20	0	64	3.81	
	Mid anterior cingulate cortex (mACC)	-4	4	42	3.30	
		10	0	46	3.69	
	Superior frontal gyrus, lateral part	-26	0	66	3.46	
Paracentral lobule	22	0	72	3.60		
	-28	-12	68	3.91		
1 754	Post central gyrus	-4	-18	52	3.65	<.001
		34	-34	56	3.50	
	-30	-38	70	3.73		
	Supramarginal gyrus	18	-50	68	3.89	
		-16	-54	70	3.67	
<u>C. Negative regression of AUC over [Pain Vs Warm] with ROI in the insula</u>						
BRAIN AREA	MNI COORDINATES			LOCAL PEAK	p (ROI)	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>z-value</i>		
Posterior insula	-30	-32	14	3.80	.02	

Table 2 : Significant clusters corrected for multiple comparisons (FWE $p < .05$). (*) Significant when correcting for multiple comparison in a region of interest delineating the bilateral insula (FWE $< .05$; $p = .02$).

<u>Psychophysical interaction on the aMCC that is decreased by stress in ROI delineating the midbrain, the pons and the medulla</u>				
BRAIN AREA	LOCAL PEAK MNI COORDINATES			LOCAL PEAK z-value
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
RVM	0	-34	-50	3.42
Midbrain	0	-24	-22	2.78*

Table 3: Significant peak of activity in the RVM when corrected for multiple comparisons in a ROI delineating the midbrain, the pons and the medulla (FWE $p < .05$). (*) $p = .003$.

- Akil H, Young E, Walker JM, Watson SJ (1986) The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 467:140-153.
- An X, Bandler R, Ongur D, Price JL (1998) Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 401:455-479.
- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY (2009) Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 87:81-97.
- 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.
- Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV (2010) Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* 66:149-160.
- Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV (2012) Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*.
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I (2002) Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125:310-319.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D (2001) Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32:927-946.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C (2006) Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120:8-15.

- Bornhoved K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125:1326-1336.
- Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B (2012) Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron* 73:219-234.
- Butler RK, Finn DP (2009) Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol* 88:184-202.
- Chen AC, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J (1989) Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. *Pain* 37:143-160.
- Choi JC, Chung MI, Lee YD (2012) Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia* 67:1146-1151.
- Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF (2003) Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8538-8542.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6:463-475.
- Dionne RA, Bartoshuk L, Mogil J, Witter J (2005) Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol Sci* 26:125-130.
- Duerden EG, Albanese MC (2011) Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*.
- Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL (2009) The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 29:14223-14235.
- Friedman SB, Ader R, Grotta LJ, Larson T (1967) Plasma corticosterone response to parameters of electric shock stimulation in the rat. *Psychosom Med* 29:323-328.
- Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ (1997) Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 6:218-229.
- Henckens MJ, van Wingen GA, Joels M, Fernandez G (2010) Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. *J Neurosci* 30:12725-12732.

- Henckens MJ, van Wingen GA, Joels M, Fernandez G (2011a) Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5801-5806.
- Henckens MJ, Pu Z, Hermans EJ, van Wingen GA, Joels M, Fernandez G (2011b) Dynamically changing effects of corticosteroids on human hippocampal and prefrontal processing. *Hum Brain Mapp*.
- Hermans EJ, van Marle HJ, Ossewaarde L, Henckens MJ, Qin S, van Kesteren MT, Schoots VC, Cousijn H, Rijpkema M, Oostenveld R, Fernandez G (2011) Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science* 334:1151-1153.
- Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, Walker JM, Holmes PV, Crystal JD, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D (2005) An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 435:1108-1112.
- Joels M, Fernandez G, Roozendaal B (2011) Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci* 15:280-288.
- Johansen JP, Fields HL, Manning BH (2001) The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:8077-8082.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994) Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19:313-333.
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC (2005) The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12950-12955.
- Lleras C (2005) Path Analysis. In: *Encyclopedia of social measurement* (Kempf-Leonard K, ed), pp 25-30. New-York: AcademicPress.
- Longo MR, Iannetti GD, Mancini F, Driver J, Haggard P (2012) Linking pain and the body: neural correlates of visually induced analgesia. *J Neurosci* 32:2601-2607.

- Madden Jt, Akil H, Patrick RL, Barchas JD (1977) Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature* 265:358-360.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233-1239.
- Melzack R (1975) The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1:277-299.
- Morecraft RJ, McNeal DW, Stilwell-Morecraft KS, Gedney M, Ge J, Schroeder CM, van Hoesen GW (2007) Amygdala interconnections with the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 500:134-165.
- Nielsen CS, Staud R, Price DD (2009) Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain* 10:231-237.
- Piche M, Arsenault M, Rainville P (2009) Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 29:14236-14246.
- Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769-1772.
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH (2003) Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28:916-931.
- Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C, Renwick R, Dagher A, Meaney MJ, Lupien S (2008) Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 63:234-240.
- 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.
- Roy M, Piche M, Chen JI, Peretz I, Rainville P (2009) Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 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. *Nat Rev Neurosci* 12:154-167.
- Tessner KD, Walker EF, Hochman K, Hamann S (2006) Cortisol responses of healthy volunteers undergoing magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 27:889-895.
- Vachon-Preseau E, Roy M, Martel MO, Albouy G, Chen J, Budell L, Sullivan MJ, Jackson PL, Rainville P (2012) Neural processing of sensory and emotional-communicative information associated with the perception of vicarious pain. *Neuroimage* 63:54-62.
- Vachon-Preseau E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J-I, Albouy G, Plante I, Sullivan MJ, Lupien SJ, Rainville P (2013) The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain* In press.
- Villemure C, Bushnell MC (2009) Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci* 29:705-715.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303:1162-1167.
- Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, Detre JA (2005) Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:17804-17809.
- Willer JC, Dehen H, Cambier J (1981) Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science* 212:689-691.
- Williams SM, Goldman-Rakic PS (1998) Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 8:321-345.
- Yilmaz P, Diers M, Diener S, Rance M, Wessa M, Flor H (2010) Brain correlates of stress-induced analgesia. *Pain* 151:522-529.

3. Discussion générale

Il est intuitif de faire un lien entre la douleur chronique et le stress continu auquel les personnes qui en souffrent sont exposées. Un modèle théorique récent a ainsi conceptualisé l'influence réciproque que peuvent exercer l'un sur l'autre la réponse de stress et la douleur clinique des patients (Borsook, et al., 2012; Maleki, Becerra, & Borsook, 2012). La revue *Pain* a même publié un éditorial afin de sensibiliser la communauté scientifique à l'inclusion de mesures de stress dans l'étude des différentes conditions de douleur chronique (Anton, 2009). Néanmoins, aucune étude n'avait encore testé l'effet du stress sur la réponse cérébrale évoquée par la douleur expérimentale chez les patients souffrant de douleur chronique.

L'objectif de cette thèse était de déterminer l'effet du stress sur la douleur aiguë et la douleur chronique. Le premier article a présenté un modèle de vulnérabilité à développer une réponse pathophysiologique de stress qui affecte le fonctionnement du complexe hippocampique chez les individus souffrant de douleur chronique. Le second article a déterminé l'effet de la réponse réactive de stress sur l'activité corticale au sein de la matrice de douleur et les mécanismes de modulation descendante. Dans cette discussion générale, je présenterai un résumé détaillé des principaux résultats des deux études et discuterai des modèles théoriques existant. Je conclurai avec les limites de nos recherches et les perspectives futures qui devront être étudiées.

3.1. Résumé des résultats

Les deux articles présentent les résultats d'une étude dans laquelle nous avons combiné la prise d'échantillons biologiques, un protocole de douleur expérimentale en IRMf, et des analyses morphométriques chez des patients souffrant de douleur chronique et chez des sujets sains. Une série d'échantillons salivaires a servi à quantifier les niveaux de cortisol réactif (la journée de l'expérimentation) et basal (sur 7 jours consécutifs à la maison).

Dans un premier article, nous avons déterminé le lien entre les niveaux de cortisol basal et les altérations neurophysiologiques observées dans le système limbique des patients souffrant de douleur chronique. Les résultats montrent que les patients souffrant de douleur chronique ont des niveaux de cortisol basal plus élevés que les sujets contrôles. Chez ces patients, un niveau plus élevé de cortisol basal était associé à un plus petit volume de l'hippocampe et à une augmentation de l'activité fonctionnelle dans le gyrus parahippocampique en réponse à la douleur expérimentale. L'activité parahippocampique évoquée par la douleur expérimentale était également plus forte chez les patients présentant une douleur clinique plus intense le jour du scan. Une analyse en piste suggère qu'un petit volume de l'hippocampe prédisposerait le patient sujet à de la douleur chronique à développer une réponse pathophysiologique de stress amplifiant l'activité évoquée par la douleur au sein du complexe hippocampique. Effectivement, les niveaux de cortisol basal et l'activité dans le gyrus parahippocampique médiaient une relation négative entre le volume de l'hippocampe et le profil clinique du patient.

Dans le second article, nous avons examiné l'association entre la réponse interindividuelle de cortisol réactif en réponse aux stimuli nocifs administrés dans un environnement IRM et l'activité cérébrale induite par la douleur. Les résultats montrent une augmentation du cortisol réactif pendant la session d'IRMf dans les deux groupes. Après avoir contrôlé pour les effets de groupe et pour les différences interindividuelles de sensibilité à la douleur, les résultats indiquent que les individus montrant une forte augmentation de cortisol réactif rapportaient une analgésie. Parallèlement, les résultats d'IRMf montrent que les niveaux de cortisol réactif étaient associés à une diminution de l'activité dans le Nac au début de la stimulation nociceptive et du CCA, de l'insula postérieure et de SI durant la stimulation douloureuse. Des analyses complémentaires montrent que les deux groupes contribuaient à cet effet et que l'activité du CCA médiait la relation inverse entre la réponse de stress et la douleur. Enfin, la réponse de stress diminuait également la connectivité fonctionnelle entre le CCA et le tronc cérébrale. Ces résultats révèlent l'importance des réponses interindividuelles de stress comme une source majeure de variabilité dans la réponse cérébrale à des stimuli nocifs et permettent de mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans l'analgésie induite par le stress.

3.2. La réponse de stress dans la douleur chronique

Les résultats de nos études montrent que les patients souffrant de douleur chronique ont des niveaux de cortisol basal anormalement élevés. Selon le centre sur l'étude du stress humain, une situation peut devenir stressante selon 4 principaux facteurs : la menace à l'égo, l'imprévisibilité, la nouveauté, et le manque de contrôle

(<http://www.stresshumain.ca>). Il est frappant de constater à quel point la douleur chronique est caractérisée par ces facteurs. En se basant sur ce modèle de stress, nous proposons que la réponse neuroendocrinienne et les modifications fonctionnelles observées dans le système limbique des patients sont associées à ces facteurs de stress.

Le premier facteur est l'**égo menacé** du patient face à la douleur chronique. Chez l'individu du sain, la douleur représente une menace à l'intégrité de la personne qui motive à protéger l'organisme. Chez les patients souffrant de douleur chronique, la douleur récurrente ne comporte aucun avantage adaptatif mais représente plutôt une menace à l'égo. Cette menace outrepassé largement l'intégrité du corps en imposant également des modifications dans plusieurs sphères qui définissent l'identité de l'individu. Ainsi, la douleur persistante a souvent un impact direct sur les différentes activités des patients qui en souffrent (e.g. perte du rôle social, incapacité à maintenir un emploi, abandon des activités, perte graduelle du support familial ou médical, etc...). L'individu doit souvent réorganiser sa vie et apprendre à gérer les contraintes associées aux épisodes de douleur chronique. Ces changements de vie associés à la douleur chronique contribue probablement également à la réponse de stress observée chez les patients souffrant de douleur chronique

Les second et tierce facteurs sont l'**imprévisibilité** et la **nouveauté** des épisodes ou des fluctuations de douleur chronique. Certains modèles présentés en introduction conçoivent la douleur chronique comme un perpétuel apprentissage associatif entre la douleur et le contexte dans lequel elle survient. Les modèles du conditionnement stipulent que l'apprentissage associatif repose sur la mobilisation de ressources visant à prédire (et

éventuellement éviter) les événements aversifs et que l'imprévisibilité (i.e. l'erreur de prédiction) (Sutton & Barto, 1981) est codé par les structures du système limbiques. Ce système semble faire l'objet d'une réorganisation chez les patients souffrant de douleur chronique. Ainsi, le stress associé à l'imprévisibilité de la douleur chronique pourrait jouer un rôle dans les associations erronées entre un épisode de douleur et son contexte. L'apprentissage associatif erroné entre un événement douloureux et son contexte ne représente aucune valeur adaptative et peut entraîner de l'incapacité, particulièrement chez les patients montrant de forts traits de personnalité tels que la dramatisation de la douleur et la peur de la douleur.

Le dernier facteur est le **manque de contrôle** qui caractérise l'essence même de la douleur chronique. En accord avec nos résultats, certains modèles animaux ont montré que l'expression de la perte de contrôle sous forme de résignation acquise modifiait l'activité cérébrale au sein de la formation hippocampique (Ho & Wang, 2010). Chez l'humain, l'utilisation d'anagrammes insolubles afin d'induire de l'impuissance acquise génère une augmentation d'activité dans l'amygdale et le complexe hippocampique (Schneider et al., 1996). Ainsi, chez les patients souffrant de douleur chronique, le manque de contrôle sur les épisodes de douleur spontanée pourrait induire une réponse de stress et des modifications fonctionnelles au sein de la formation hippocampique.

La dérégulation de la réponse de stress dans la douleur chronique est un modèle prometteur qui se base sur de solides bases théoriques de la littérature du stress (Borsook, et al., 2012). Plusieurs études ont cependant montré une *diminution* des niveaux de cortisol

basal chez les patients atteints de stress post traumatique, chez les individus en épuisement de travail et chez les patients souffrant de douleur chronique (Heim, et al., 2000). La méta-analyse de Heim *et al.* (2000) suggérant que les patients souffrant de douleur chronique montre de l'hypocortisolémie a marqué le domaine de la douleur chronique (cette étude est citée plus de 650 fois). Cependant, plusieurs études ont présenté des résultats contradictoires. Ainsi, des patients souffrant de douleur lombaire chronique (Alaranta, Hurme, Lahtela, & Hyypä, 1983; Griep et al., 1998; Sudhaus et al., 2009), de rhumatisme et d'arthrite (Catley, et al., 2000; Hedman, Nilsson, & de la Torre, 1992), du colon irritable (Bohmelt, et al., 2005), de fibromyalgie (Griep, et al., 1998), ou de migraines (Elwan, Abdella, el Bayad, & Hamdy, 1991; Leistad et al., 2007) semblent présenter, parfois une réponse normale, parfois de l'hypercortisolémie ou encore parfois de l'hypocortisolémie. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les contradictions entre ces études. Par exemple, la variabilité des techniques utilisées pour collecter les échantillons (e.g. salive, liquide céphalorachidien) et pour l'analyse des résultats (e.g. réponse à l'éveil, réponse durant toute la journée, réponse classée par type de courbe) peuvent contribuer au manque de consensus. De plus, les altérations physiologiques associées à la douleur chronique sont souvent très différentes en fonction de l'origine de la pathologie (Baliki, Schnitzer, et al., 2011). Soulignons également que la médication et les traits dépressifs sont souvent des facteurs confondant associés à la douleur chronique qui doivent être pris en considération. Enfin, il est envisageable que la réponse maladaptative de stress puisse prendre plusieurs visages, où certains individus souffrant de douleur chronique seront susceptibles de développer une charge allostatique alors d'autres montreront plutôt un épuisement de la réponse.

Les résultats de notre étude sont en contradiction avec la méta-analyse de Heim rapportant une diminution de la réponse hormonale de stress chez les patients souffrant de diverses conditions de douleur chronique (e.g. migrain, douleur lombalgique, fibromyalgie). Contrairement à plusieurs des études rapportées par Heim, nos échantillons de salive ont été collectés sur 7 jours consécutifs et des analyses complémentaires ont permis de montrer que les profils des deux groupes étaient stables sur l'ensemble de la semaine. Ceci montre que nos résultats ne peuvent être expliqués par la variabilité intraindividuelle. De plus, les résultats restaient significatifs après avoir contrôlé pour les traits dépressifs et la prise de médicament. Bien que notre taille d'échantillonnage soit plus petite que la majorité des études précédentes, notre méthode rigoureuse d'évaluation des niveaux de cortisol, la sélection de patients ne souffrant pas de troubles psychiatriques associés, et le contrôle de l'humeur dépressive dans l'analyse, appuient la validité de nos résultats montrant une hypercortisolémie chez les patients souffrant de douleur chronique. Des études futures devront considérer l'ensemble des résultats de la littérature sur le stress et la douleur chronique afin de souligner le caractère complexe des mécanismes neurophysiologiques associés à cette pathologie. À vouloir simplifier le portrait, Heim *et al.* ont peut-être induit un biais dans le domaine de la recherche sur le stress et les conditions de douleur chronique (notons encore une fois que notre étude n'est pas la seule à montrer une augmentation des niveaux basal de cortisol chez les patients souffrant de douleur chronique).

Les résultats du deuxième article suggèrent que la réponse de stress aiguë soit préservée chez les patients souffrant de douleur chronique. Effectivement, aucune différence intergroupe dans le niveau de cortisol réactif n'a été observée. Cette observation

va à l'encontre du modèle de Heim stipulant que la réactivité de l'axe HPA soit altérée chez les patients souffrant de douleur chronique. De plus, nos résultats révèlent que les deux groupes montraient une relation inverse entre la réponse de stress aiguë et l'activité cérébrale évoquées par la douleur. Ces résultats suggèrent que la réactivité au stress aigu et son impact sur la sensibilité à la douleur ont été conservés chez les patients souffrant de douleur chronique. Ces résultats sont complémentaires à ceux de la première étude montrant une différence entre les niveaux de cortisol basal entre les groupes. Ensemble, ces études renforcent la conception théorique prédominante selon laquelle la douleur chronique ne perturbe pas la réaction aiguë au stress et la dimension sensorielle de la douleur, mais induit plutôt des changements à long terme des réseaux neurophysiologiques impliqués dans la motivation et l'affect de la douleur (Apkarian, et al., 2009; Apkarian, et al., 2011).

3.3. L'activité basale du système de stress et les modèles neurophysiologiques de la douleur chronique

Les résultats de notre première étude montrent que le taux de cortisol basal est associé avec une augmentation de la réponse parahippocampique durant le traitement de la douleur aiguë. Cependant, le design expérimental ne permettait pas de déterminer quels mécanismes psychologiques étaient en jeu. Plusieurs études seront nécessaires afin de mieux déterminer comment l'activité cérébrale au sein de la formation hippocampique est liée au profil clinique des patients souffrant de différentes conditions de douleur chronique (Maleki, Becerra, Brawn, et al., 2012; Moulton, et al., 2011). Il est cependant tentant de

spéculer sur les implications possibles de ces résultats en fonction des modèles théoriques existants.

3.3.1. Le modèle neurophysiologique de l'anxiété

Le modèle neurophysiologique de l'anxiété proposé par Gray et McNaughton stipule que le système septo-hippocampique détecte les situations où un événement vécu diffère d'un événement anticipé afin d'évaluer le risque potentiel et d'envisager le pire scénario possible (Gray & McNaughton, 2003). Les résultats de notre étude sont compatibles avec ce modèle d'anxiété puisque le niveau de cortisol basal et l'intensité de la douleur clinique des patients étaient associés à une augmentation de l'activité cérébrale dans la formation hippocampique antérieure. Effectivement, cette région semble jouer un rôle dans l'adoption de comportements anxieux et dans la régulation de la réponse neuroendocrinienne de stress (Bannerman, et al., 2004; Kjelstrup, et al., 2002). Elle pourrait jouer un rôle essentiel dans l'anxiété chez les patients souffrant de douleur chronique. Ainsi, l'anxiété anticipatoire qui est à l'origine de l'exacerbation de la douleur semble recruter la région antérieure du gyrus parahippocampique (Ploghaus, et al., 2001). Il est dès lors possible que la propension du complexe hippocampique à répondre aux stimuli douloureux reflète de l'anxiété exacerbant de la douleur chronique. Notons cependant que notre paradigme expérimental n'était pas construit pour tester l'effet de l'anticipation sur la douleur et qu'il reste difficile de déterminer si nos résultats reflètent vraiment de l'anxiété à la douleur.

3.3.2. Le modèle neurophysiologique d'apprentissage erroné

Un second modèle théorique propose que la récurrence des épisodes de douleur imprévisible et les fluctuations spontanées dans les états de douleur chronique génèrent de l'anxiété et de la peur qui modulent l'activité au sein des structures limbiques impliquées dans l'apprentissage et la mémoire (Apkarian, et al., 2009). Les modèles animaux et des études en IRMf ont établi que le conditionnement et l'extinction contextuelle repose sur l'hippocampe (Phillips & LeDoux, 1992) et que la consolidation de la mémoire encodée dans un contexte émotionnel recrute l'amygdale et le locus coeruleus qui modulent l'activité de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique (Cahill, et al., 1996; Cahill, et al., 1994; Phelps, 2004; Sterpenich, et al., 2006). De plus, les hormones de stress favorisent la consolidation de la mémoire (Schwabe, et al., 2008), spécialement pour du matériel stimulant (*arousing*) et riche en émotions (Kuhlmann & Wolf, 2006; Payne, et al., 2007). Le stress répété et l'encodage des souvenirs émotionnels peuvent conduire à l'anxiété chronique (Rozenaal, et al., 2009) et faciliter le conditionnement aversif (Conrad, et al., 1999). Les résultats de notre étude sont donc compatibles avec l'idée que les changements au sein du complexe hippocampique induits par la douleur chronique reflètent la formation de traces mnésiques contextuelles des événements aversifs (Mutso, et al., 2012). Cet état d'apprentissage continu pourrait mener à des associations erronées qui peuvent se généraliser et exacerber l'incapacité du patient. Par exemple, un patient éprouvant de la douleur durant un souper au restaurant (apprentissage associatif erroné puisque le souper n'est pas responsable de la douleur) pourrait refuser une invitation subséquente à aller au cinéma (généralisation de l'apprentissage erroné à différentes sphères de la vie créant de l'incapacité). Encore une fois, il est difficile de déterminer à quel point nos résultats

reflètent une propension à l'apprentissage erroné puisque notre paradigme expérimental ne visait pas à directement tester l'apprentissage associatif et la généralisation de cet apprentissage chez les patients. De plus, de tels apprentissages refléteraient sans doute l'incapacité du patient à fonctionner dans les situations quotidiennes plutôt que l'intensité de la douleur chronique.

3.3.3. Le modèle neurophysiologique de charge allostatique

Enfin, un troisième modèle propose que les changements observés dans le complexe hippocampique soient le résultat d'une réponse pathophysiologique de stress (i.e. une charge allostatique). Effectivement, chez les personnes vulnérables, la douleur chronique peut déclencher une réponse de stress soutenue qui engendrent des changements neurophysiologiques (McEwen, 1998a). L'hippocampe est une structure très sensible aux effets délétères d'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes (Sapolsky, 1985, 1990) et plusieurs études ont montré que le stress et les glucocorticoïdes inhibent la neurogenèse cellulaire au sein de l'hippocampe (Mirescu & Gould, 2006) qui est nécessaire à la régulation de la réponse de stress (Snyder, et al., 2011). Une inhibition de la neurogenèse cellulaire de l'hippocampe augmenterait les comportements anxieux (Bergami, et al., 2008; Revest, et al., 2009) et les comportements d'impuissance acquise (Ho & Wang, 2010). L'impact du stress induirait ainsi un cercle vicieux où la formation hippocampique ne serait plus apte à réguler la réponse de l'axe HPA résultant en une charge allostatique. En accord avec ces résultats, un modèle de douleur neuropathique chez la souris a révélé que la douleur chronique diminue la neurogenèse dans l'hippocampe et donne lieu à des

comportements anxieux (Mutso, et al., 2012). Dès lors, les niveaux élevés de cortisol basal pourraient causer une dérégulation de l'axe HPA et inhiber la neurogénèse de l'hippocampe donnant lieu à des comportements anxieux contribuant à la douleur clinique du patient. Encore une fois, une des limites de notre étude est l'incapacité à faire une inférence causale sur l'effet de plus petit hippocampe, la réponse de stress, la réponse fonctionnelle de l'hippocampe et la profile clinique du patient. Au niveau théorique, nous proposons que le modèle de la charge allostatique catalyse les mécanismes d'anxiété et d'apprentissage erroné observés chez les patients souffrant de douleur chronique.

3.4. Limites et perspectives futures

Les résultats de cette thèse sont importants car ils permettent de supporter le modèle de stress dans la douleur chronique proposé par Borsook (Borsook, et al., 2012). Il est aujourd'hui bien reconnu que les fonctions du système limbique sont dérégulées par la douleur chronique, mais les inférences sur les mécanismes psychologiques plus spécifiques responsables de ces modifications restent spéculatives. Il serait intéressant d'identifier comment les hormones de stress agissent sur la réponse du complexe hippocampique à une tâche d'anxiété anticipatoire et d'extinction d'un conditionnement classique chez les patients souffrant de douleur chronique. Ainsi, nous aimerions tester l'hypothèse selon laquelle les patients développant une charge allostatique montrent une propension de l'amygdale à stimuler la réponse de stress et à favoriser l'apprentissage associatif entre un épisode de douleur et son contexte. Il est à noter que ce genre d'apprentissage peut parfois dépendre de l'interaction entre l'amygdale avec la formation hippocampique (Phelps,

2004). Ceci complémenterait bien les résultats d'une étude récente montrant que l'apprentissage appétitif entre deux images (via les noyaux gris centraux) interagit avec l'hippocampe qui biaise la prise de décisions vers la préférence de l'image précédemment pairée avec la récompense (Wimmer & Shohamy, 2012). Il serait ainsi possible que l'amygdale et le tronc cérébral jouent un rôle dans l'apprentissage erroné et que l'hippocampe et le tronc contribueraient à la généralisation de l'apprentissage aux autres contextes (Shohamy & Wagner, 2008).

En second lieu, nos résultats du deuxième article sont importants car ils permettent de mieux définir les substrats neuronaux de l'analgésie induite par le stress. Effectivement, la littérature animale a principalement mis l'emphase sur les noyaux du tronc cérébrale et de la moelle épinière qui sont impliqués dans la modulation descendante l'influx nociceptif au niveau spinale. Cependant, les travaux en IRMf ont montré que le stress réorganise, à grande échelle, les réseaux cérébraux traitant la saillance d'un stimulus (Hermans, et al., 2011). En accord avec ces études, nos résultats suggèrent une diminution de la réponse cérébrale dans le traitement de la douleur et également une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le CCA et les régions du tronc impliquées dans la modulation descendante. Une question qui reste en suspend est de savoir quelle est la contribution des différents mécanismes endogènes dans l'analgésie induite par le stress. La littérature suggère que système opioïdérique régulerait l'inhibition descendante vers les centres d'intégration de la moelle épinière alors que les catécholamines influenceraient l'organisation cérébrale du réseau de saillance impliquée dans le traitement de la douleur

(voir la perspective non spécifique du traitement de la douleur en introduction). Bien que ces deux systèmes possèdent des récepteurs distribués sur l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière, une contribution différente (cumulative ou indépendante) de ces systèmes pourrait être à la source de l'analgésie induite par le stress. La prise de mesures de nociception spinale (réflex de retrait; la méthodologie est décrite dans (Vachon-Presseau et al., 2011)) combiné avec une intervention pharmacologique (naloxone vs propranolol) dans un protocole de douleur en IRMf permettrait dissocier leurs effets sur les différents niveaux du système nerveux.

Enfin, il serait intéressant de mieux comprendre les effets de la dynamique du déploiement de la réponse de stress sur la réponse cérébrale, qui est diminuée dans l'analgésie induite par le stress. La synchronisation des médiateurs de stress pourrait expliquer un paradoxe apparent de la littérature où certains auteurs (dont nous faisons partie) discutent des effets analgésiques du stress alors que d'autres discutent plutôt de l'hyperalgésie induite par le stress et l'anxiété (Choi, et al., 2012). Encore une fois plusieurs facteurs peuvent contribuer à ce paradoxe. La majorité des études utilisent une méthodologie où un stress est induit préalablement avec une première tâche qui est indépendante de la variable dépendante (i.e. réponse de douleur), alors que notre étude montre plutôt un effet simultané du stress sur la douleur. Il s'agit d'une différence importante car les glucocorticoïdes exercent une modulation rapide de la plasticité synaptique suivie d'un effet génomique de longue durée (Joels, et al., 2011). Par conséquent, il a été suggéré que les effets rapides de la noradrénaline interagissent avec les

effets non-génomiques des glucocorticoïdes qui durent moins de 30 minutes, alors que l'effet génomique plus lent des glucocorticoïdes durerait plusieurs heures. Ainsi, l'effet dynamique des glucocorticoïdes génèrerait des effets rapides qui pourraient contribuer à l'adaptation immédiate à une situation menaçante et les effets plus lents favorisant l'homéostasie des fonctions de restauration (de Kloet, et al., 2005; Henckens, et al., 2010). La contradiction entre analgésie et hyperalgésie induite par le stress pourrait également être une conséquence de différents mécanismes. Alors que l'analgésie induite par le stress semble impliquer des mécanismes de modulation descendante, l'hyperalgésie pourrait davantage être une conséquence corticocorticale associée à l'anxiété du participant (Sapolsky, 1998). Encore une fois, l'utilisation de mesures de nociception spinale combiné à un protocole d'IRMf permettrait de dissocier les effets spinaux des effets supraspinaux.

En conclusion, cette thèse est une étape importante dans la compréhension du stress dans la douleur chronique. L'intérêt grandissant que semble porter la communauté scientifique pour le sujet est prometteur. Bien que plusieurs études seront nécessaires à la compréhension des mécanismes plus spécifiques en jeu, cette thèse supporte l'hypothèse d'une réponse pathophysiologique de stress qui contribue à la douleur chronique. De plus, nous montrons également que le réactif diminue l'activité du CCA durant le traitement de la douleur chez le sujet sain et chez les patients souffrant de douleur chronique qui explique l'analgésie induite par le stress.

Bibliographie

- Ageta, H., Murayama, A., Migishima, R., Kida, S., Tsuchida, K., Yokoyama, M., et al. (2008). Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis. *PLoS One*, 3(4), e1869.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 716–723.
- Akil, H., Mayer, D. J., & Liebeskind, J. C. (1976). Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*, 191(4230), 961-962.
- Akil, H., Young, E., Walker, J. M., & Watson, S. J. (1986). The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci*, 467, 140-153.
- Alaranta, H., Hurme, M., Lahtela, K., & Hyyppa, M. T. (1983). Prolactin and cortisol in cerebrospinal fluid: sex-related associations with clinical and psychological characteristics of patients with low back pain. *Psychoneuroendocrinology*, 8(3), 333-341.
- An, X., Bandler, R., Ongur, D., & Price, J. L. (1998). Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 401(4), 455-479.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411(6835), 305-309.
- Anton, F. (2009). Chronic stress and pain - a plea for a concerted research program. *Pain*, 143(3), 163-164.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*, 87(2), 81-97.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4), 463-484.
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S49-64.

- Apkarian, A. V., & Hodge, C. J. (1989a). Primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *J Comp Neurol*, 288(3), 447-473.
- Apkarian, A. V., & Hodge, C. J. (1989b). Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol*, 288(3), 474-492.
- Apkarian, A. V., & Hodge, C. J. (1989c). Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol*, 288(3), 493-511.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., et al. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, 24(46), 10410-10415.
- Apkarian, A. V., Stea, R. A., Manglos, S. H., Szeverenyi, N. M., King, R. B., & Thomas, F. D. (1992). Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett*, 140(2), 141-147.
- Baliki, M. N., Baria, A. T., & Apkarian, A. V. (2011). The cortical rhythms of chronic back pain. *J Neurosci*, 31(39), 13981-13990.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., et al. (2006). Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*, 26(47), 12165-12173.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., & Apkarian, A. V. (2009). Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *J Neurophysiol*, 101(2), 875-887.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2010). Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 66(1), 149-160.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., et al. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*.
- Baliki, M. N., Schnitzer, T. J., Bauer, W. R., & Apkarian, A. V. (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One*, 6(10), e26010.

- Bandler, R., & Shipley, M. T. (1994). Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci*, *17*(9), 379-389.
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N., McHugh, S. B., Deacon, R. M., Yee, B. K., Bast, T., et al. (2004). Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, *28*(3), 273-283.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, *125*(Pt 2), 310-319.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, *139*(2), 267-284.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, *32*(5), 927-946.
- Becerra, L. R., Breiter, H. C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A. R., et al. (1999). Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med*, *41*(5), 1044-1057.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beckner, V. E., Tucker, D. M., Delville, Y., & Mohr, D. C. (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci*, *120*(3), 518-527.
- Belova, M. A., Paton, J. J., Morrison, S. E., & Salzman, C. D. (2007). Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. *Neuron*, *55*(6), 970-984.
- Bentler, P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull*, *107*(2), 238-246.
- Bergami, M., Rimondini, R., Santi, S., Blum, R., Gotz, M., & Canossa, M. (2008). Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(40), 15570-15575.
- Bernard, J. F., Alden, M., & Besson, J. M. (1993). The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J Comp Neurol*, *329*(2), 201-229.

- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*, *24*(1), 41-49.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., & Buchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, *120*(1-2), 8-15.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., et al. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*, *3*(70), 70ra14.
- Blood, A. J., & Zatorre, R. J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, *98*(20), 11818-11823.
- Bodnar, R. J., Kramer, E., Simone, D. A., Kirchgessner, A. L., & Scalisi, J. (1983). Dissociation of analgesic and hyperphagic responses following 2-deoxy-D-glucose. *Int J Neurosci*, *21*(3-4), 225-236.
- Bohmelt, A. H., Nater, U. M., Franke, S., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (2005). Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med*, *67*(2), 288-294.
- Bollen, K. A., & Long, J. S. (1993). *Testing structural equation models*. Thousand Oaks, CA:: Sage Publications, Inc.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, *125*(Pt 6), 1326-1336.
- Borsook, D., Maleki, N., Becerra, L., & McEwen, B. (2012). Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron*, *73*(2), 219-234.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, *10*(4), 287-333.
- Buhle, J. T., Kober, H., Ochsner, K. N., Mende-Siedlecki, P., Weber, J., Hughes, B. L., et al. (2012). Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Soc Cogn Affect Neurosci*.

- Burton, A. K., Tillotson, K. M., Main, C. J., & Hollis, S. (1995). Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine (Phila Pa 1976)*, *20*(6), 722-728.
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*(14), 7705-7709.
- Butler, R. K., & Finn, D. P. (2009). Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol*, *88*(3), 184-202.
- Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem*, *10*(4), 270-274.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(15), 8016-8021.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, *371*(6499), 702-704.
- Cascio, C. S., Shinsako, J., & Dallman, M. F. (1987). The suprachiasmatic nuclei stimulate evening ACTH secretion in the rat. *Brain Res*, *423*(1-2), 173-178.
- Catley, D., Kaell, A. T., Kirschbaum, C., & Stone, A. A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, *13*(1), 51-61.
- Cervero, F. (2012). *Understanding Pain*. Cambridge: MIT press.
- Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P. A., Baldi, P., Licudine, A., et al. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, *21*(2), 149-159.
- Chen, A. C., Dworkin, S. F., Haug, J., & Gehrig, J. (1989). Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. *Pain*, *37*(2), 143-160.
- Choi, J. C., Chung, M. I., & Lee, Y. D. (2012). Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia*, *67*(10), 1146-1151.
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., & Yen, Y. F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(14), 8538-8542.

- Cohen, J., & Cohen, P. (1983). *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Conrad, C. D., LeDoux, J. E., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci*, *113*(5), 902-913.
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*, *13*(4), 500-505.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, *7*(2), 189-195.
- Crofford, L. J. (2002). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *31*(1), 1-13.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *37*(11), 1583-1592.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., & Eelen, P. (1998). When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain*, *75*(2-3), 187-198.
- Dado, R. J., Katter, J. T., & Giesler, G. J., Jr. (1994a). Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. *J Neurophysiol*, *71*(3), 959-980.
- Dado, R. J., Katter, J. T., & Giesler, G. J., Jr. (1994b). Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. II. Responses to innocuous and noxious mechanical and thermal stimuli. *J Neurophysiol*, *71*(3), 981-1002.
- Dado, R. J., Katter, J. T., & Giesler, G. J., Jr. (1994c). Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. III. Locations of antidromically identified axons in the cervical cord white matter. *J Neurophysiol*, *71*(3), 1003-1021.
- Damasio, A. (2000). *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*. San Diego: A Harvest Book Harcourt Inc.
- Damasio, A., Damasio, H., & Tranel, D. (2012). Persistence of Feelings and Sentience after Bilateral Damage of the Insula. *Cereb Cortex*.

- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci*, *15*(5), 689-695.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, *6*(6), 463-475.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*, *22*(10), 422-426.
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2006). Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, *1071*, 521-524.
- Dedovic, K., Engert, V., Duchesne, A., Lue, S. D., Andrews, J., Efanov, S. I., et al. (2010). Cortisol awakening response and hippocampal volume: vulnerability for major depressive disorder? *Biol Psychiatry*, *68*(9), 847-853.
- Deleule, D. (2010). *Francis Bacon et la réforme du savoir*. Paris: Hermann Philosophie.
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Lee, S., Posada-Villa, J., Kovess, V., Angermeyer, M. C., et al. (2007). Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*, *129*(3), 332-342.
- Dionne, R. A., Bartoshuk, L., Mogil, J., & Witter, J. (2005). Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol Sci*, *26*(3), 125-130.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, *42*(5), 855-863.
- Duerden, E. G., & Albanese, M. C. (2011). Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*.
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci*, *29*(45), 14223-14235.
- Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). [Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion]. *Rev Neurol (Paris)*, *163*(2), 169-179.
- Eisenberger, N. I., Gable, S. L., & Lieberman, M. D. (2007). Functional magnetic resonance imaging responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion*, *7*(4), 745-754.

- Elwan, O., Abdella, M., el Bayad, A. B., & Hamdy, S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *J Neurol Sci*, *106*(1), 75-81.
- Fairhurst, M., Wiech, K., Dunckley, P., & Tracey, I. (2007). Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*, *128*(1-2), 101-110.
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, *65*(1), 7-19.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*, *5*(7), 565-575.
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*, *10*(5), 447-485.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355.
- Flor, H., Nikolajsen, L., & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, *7*(11), 873-881.
- Friedman, S. B., Ader, R., Grotta, L. J., & Larson, T. (1967). Plasma corticosterone response to parameters of electric shock stimulation in the rat. *Psychosom Med*, *29*(4), 323-328.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, *6*(3), 218-229.
- Garcia-Larrea, L. (2012). The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin*, *42*(5), 299-313.
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., et al. (2010). Operculo-insular pain (parasyllvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain*, *133*(9), 2528-2539.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*, *133*(4), 581-624.
- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2008). The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, *60*(4), 570-581.

- Giesler, G. J., Jr., Yeziarski, R. P., Gerhart, K. D., & Willis, W. D. (1981). Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. *J Neurophysiol*, *46*(6), 1285-1308.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, *5*(11), 1242-1247.
- Glimcher, P. (2003). *Decisions, UNCertainty, and the Brain*. Massachusetts: MIT press.
- Gondo, M., Moriguchi, Y., Kodama, N., Sato, N., Sudo, N., Kubo, C., et al. (2012). Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. *Neuroimage*, *63*(3), 1011-1019.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A., Petzke, F., Williams, D. A., et al. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, *127*(Pt 4), 835-843.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2001). Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. *Mol Psychiatry*, *6*(3), 256-258.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*, *89*(1), 7-18.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2003). *The Neuropsychology of Anxiety*. New-York: Oxford University Press.
- Griep, E. N., Boersma, J. W., Lentjes, E. G., Prins, A. P., van der Korst, J. K., & de Kloet, E. R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*, *25*(7), 1374-1381.
- Gundel, H., Valet, M., Sorg, C., Huber, D., Zimmer, C., Sprenger, T., et al. (2008). Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. *Pain*, *137*(2), 413-421.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*, *2*(3), 289-293.
- Head, H., & Holmes, E. (1911). SENSORY DISTURBANCES FROM CEREBRAL LESIONS. *Brain*, *34*(2-3), 102-254.

- Hedman, M., Nilsson, E., & de la Torre, B. (1992). Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, *10*(1), 25-30.
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(1), 1-35.
- Henckens, M. J., Hermans, E. J., Pu, Z., Joels, M., & Fernandez, G. (2009). Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans. *J Neurosci*, *29*(32), 10111-10119.
- Henckens, M. J., Pu, Z., Hermans, E. J., van Wingen, G. A., Joels, M., & Fernandez, G. (2011). Dynamically changing effects of corticosteroids on human hippocampal and prefrontal processing. *Hum Brain Mapp*.
- Henckens, M. J., van Wingen, G. A., Joels, M., & Fernandez, G. (2010). Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. *J Neurosci*, *30*(38), 12725-12732.
- Henckens, M. J., van Wingen, G. A., Joels, M., & Fernandez, G. (2011). Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(14), 5801-5806.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *29*(8), 1201-1213.
- Hermans, E. J., van Marle, H. J., Ossewaarde, L., Henckens, M. J., Qin, S., van Kesteren, M. T., et al. (2011). Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science*, *334*(6059), 1151-1153.
- Ho, Y. C., & Wang, S. (2010). Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior. *Neuroscience*, *171*(1), 153-161.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*, *86*(1), 402-411.
- Hohmann, A. G., Suplita, R. L., Bolton, N. M., Neely, M. H., Fegley, D., Mangieri, R., et al. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, *435*(7045), 1108-1112.
- Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol*, *100*(2), 815-828.

- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*, *1148*, 64-73.
- Joels, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 459-466.
- Joels, M., Fernandez, G., & Roozendaal, B. (2011). Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci*, *15*(6), 280-288.
- Johansen, J. P., & Fields, H. L. (2004). Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. *Nat Neurosci*, *7*(4), 398-403.
- Johansen, J. P., Fields, H. L., & Manning, B. H. (2001). The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(14), 8077-8082.
- Johansen, J. P., Tarpley, J. W., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2010). Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray. *Nat Neurosci*, *13*(8), 979-986.
- Jones, A. K., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *244*(1309), 39-44.
- Karatsoreos, I. N., & McEwen, B. S. (2011). Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*, *15*(12), 576-584.
- Kenshalo, D. R., Jr., Chudler, E. H., Anton, F., & Dubner, R. (1988). SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res*, *454*(1-2), 378-382.
- Kenshalo, D. R., Jr., & Isensee, O. (1983). Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol*, *50*(6), 1479-1496.
- Khatibi, A., Dehghani, M., Sharpe, L., Asmundson, G. J., & Pouretmad, H. (2009). Selective attention towards painful faces among chronic pain patients: evidence from a modified version of the dot-probe. *Pain*, *142*(1-2), 42-47.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-333.

- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(16), 10825-10830.
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *42*(2), 998-1031.
- Kong, J., Gollub, R. L., Polich, G., Kirsch, I., Laviolette, P., Vangel, M., et al. (2008). A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic placebo effect. *J Neurosci*, *28*(49), 13354-13362.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(36), 12950-12955.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*, *27*(15), 4004-4007.
- Kuhlmann, S., & Wolf, O. T. (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci*, *120*(1), 217-223.
- Kuhn, T. (1983). *La Structure des révolutions scientifiques*. Paris: éditions Champs Flammarion.
- LaMotte, R. H., & Campbell, J. N. (1978). Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *J Neurophysiol*, *41*(2), 509-528.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 155-184.
- Leistad, R. B., Stovner, L. J., White, L. R., Nilsen, K. B., Westgaard, R. H., & Sand, T. (2007). Noradrenaline and cortisol changes in response to low-grade cognitive stress differ in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*, *8*(3), 157-166.
- Liang, M., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2011). Parallel processing of nociceptive and non-nociceptive somatosensory information in the human primary and secondary somatosensory cortices: evidence from dynamic causal modeling of functional magnetic resonance imaging data. *J Neurosci*, *31*(24), 8976-8985.
- Lima, D. (1990). A spinomedullary projection terminating in the dorsal reticular nucleus of the rat. *Neuroscience*, *34*(3), 577-589.

- Lleras, C. (2005). Path Analysis. In K. Kempf-Leonard (Ed.), *Encyclopedia of social measurement* (Vol. 3, pp. 25-30). New-York: AcademicPress.
- Loewy, A. D., & Spyer, K. M. (1990). *Central Regulation of Autonomic Functions*. New-York: Oxford University Press.
- Longo, M. R., Iannetti, G. D., Mancini, F., Driver, J., & Haggard, P. (2012). Linking pain and the body: neural correlates of visually induced analgesia. *J Neurosci*, *32*(8), 2601-2607.
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., & McEwen, B. S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res*, *639*(1), 167-170.
- Lupien, S. J., Evans, A., Lord, C., Miles, J., Pruessner, M., Pike, B., et al. (2007). Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*, *34*(2), 479-485.
- Lupien, S. J., & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res*, *127*(1-2), 137-158.
- Lupien, S. J., Wilkinson, C. W., Briere, S., Menard, C., Ng Ying Kin, N. M., & Nair, N. P. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(3), 401-416.
- Lyons, D. M., Yang, C., Sawyer-Glover, A. M., Moseley, M. E., & Schatzberg, A. F. (2001). Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(12), 1145-1151.
- Madden, J. t., Akil, H., Patrick, R. L., & Barchas, J. D. (1977). Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature*, *265*(5592), 358-360.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, *19*(3), 1233-1239.
- Maleki, N., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Migraine: maladaptive brain responses to stress. *Headache*, *52 Suppl 2*, 102-106.
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., McEwen, B., Burstein, R., & Borsook, D. (2012). Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct*.

- Maleki, N., Linnman, C., Brawn, J., Burstein, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*, *135*(Pt 8), 2546-2559.
- Marchand, S. (2005). Neurophysiologie de la douleur. In P. Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur*. Montréal: Les presses de l'université de Montréal.
- Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F. G., Mauguier, F., & Peyron, R. (2012). Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *Neuroimage*, *60*(1), 409-418.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., & Mauguier, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, *135*(Pt 2), 631-640.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, *338*(3), 171-179.
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, *840*, 33-44.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, *87*(3), 873-904.
- McEwen, B. S., & Kalia, M. (2010). The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism*, *59 Suppl 1*, S9-15.
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, *153*(18), 2093-2101.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13508-13514.
- McNally, G. P., Johansen, J. P., & Blair, H. T. (2011). Placing prediction into the fear circuit. *Trends Neurosci*, *34*(6), 283-292.
- McWilliams, L. A., Cox, B. J., & Enns, M. W. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain*, *106*(1-2), 127-133.
- McWilliams, L. A., Goodwin, R. D., & Cox, B. J. (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*, *111*(1-2), 77-83.

- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain, 1*(3), 277-299.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science, 150*(3699), 971-979.
- Menetrey, D., Chaouch, A., Binder, D., & Besson, J. M. (1982). The origin of the spinomesencephalic tract in the rat: an anatomical study using the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol, 206*(2), 193-207.
- Metz, A. E., Yau, H. J., Centeno, M. V., Apkarian, A. V., & Martina, M. (2009). Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A, 106*(7), 2423-2428.
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus, 16*(3), 233-238.
- Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J. L., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., et al. (2007). When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science, 317*(5841), 1079-1083.
- Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci, 13*(12), 859-866.
- Morecraft, R. J., McNeal, D. W., Stilwell-Morecraft, K. S., Gedney, M., Ge, J., Schroeder, C. M., et al. (2007). Amygdala interconnections with the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol, 500*(1), 134-165.
- Moseley, G. L. (2005). Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology, 65*(5), 773.
- Moseley, G. L. (2008). I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain, 140*(1), 239-243.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus, 8*(6), 608-619.
- Moulton, E. A., Becerra, L., Maleki, N., Pendse, G., Tully, S., Hargreaves, R., et al. (2011). Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex, 21*(2), 435-448.
- Moulton, E. A., Pendse, G., Becerra, L. R., & Borsook, D. (2012). BOLD responses in somatosensory cortices better reflect heat sensation than pain. *J Neurosci, 32*(17), 6024-6031.

- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, *54*(3), 2237-2249.
- Mutso, A. A., Radzicki, D., Baliki, M. N., Huang, L., Banisadr, G., Centeno, M. V., et al. (2012). Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*, *32*(17), 5747-5756.
- Nash, J. M., & Thebarg, R. W. (2006). Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache*, *46*(9), 1377-1386.
- Nielsen, C. S., Staud, R., & Price, D. D. (2009). Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain*, *10*(3), 231-237.
- Obermann, M., Nebel, K., Schumann, C., Holle, D., Gizewski, E. R., Maschke, M., et al. (2009). Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology*, *73*(12), 978-983.
- Ochsner, K. N., Ludlow, D. H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. C., et al. (2006). Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain*, *120*(1-2), 69-77.
- Oler, J. A., Fox, A. S., Shelton, S. E., Rogers, J., Dyer, T. D., Davidson, R. J., et al. (2010). Amygdalar and hippocampal substrates of anxious temperament differ in their heritability. *Nature*, *466*(7308), 864-868.
- Owens, C. M., Zhang, D., & Willis, W. D. (1992). Changes in the response states of primate spinothalamic tract cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. *J Neurophysiol*, *67*(6), 1509-1527.
- Palkovits, M., Baffi, J. S., & Pacak, K. (1999). The role of ascending neuronal pathways in stress-induced release of noradrenaline in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats. *J Neuroendocrinol*, *11*(7), 529-539.
- Payne, J. D., Jackson, E. D., Hoscheidt, S., Ryan, L., Jacobs, W. J., & Nadel, L. (2007). Stress administered prior to encoding impairs neutral but enhances emotional long-term episodic memories. *Learn Mem*, *14*(12), 861-868.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). SOMATIC MOTOR AND SENSORY REPRESENTATION IN THE CEREBRAL CORTEX OF MAN AS STUDIED BY ELECTRICAL STIMULATION. *Brain*, *60*(4), 389-443
- Peres, M. F., Sanchez del Rio, M., Seabra, M. L., Tufik, S., Abucham, J., Cipolla-Neto, J., et al. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *71*(6), 747-751.

- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, 30(5), 263-288.
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 14(2), 198-202.
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*, 106(2), 274-285.
- Piche, M., Arsenault, M., & Rainville, P. (2009). Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci*, 29(45), 14236-14246.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., et al. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*, 21(24), 9896-9903.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J. S., Rawlins, J. N., & Matthews, P. M. (2000). Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(16), 9281-9286.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M., et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284(5422), 1979-1981.
- Ploner, M., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (1999). Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain*, 81(1-2), 211-214.
- Pons, T. P., Garraghty, P. E., & Mishkin, M. (1992). Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J Neurophysiol*, 68(2), 518-527.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- Price, D. D., & Dubner, R. (1977). Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. *Pain*, 3(4), 307-338.
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., et al. (2008). Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, 63(2), 234-240.

- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916-931.
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., et al. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, *10*(4), 433-442.
- Qin, S., Hermans, E. J., van Marle, H. J., & Fernandez, G. (2012). Understanding low reliability of memories for neutral information encoded under stress: alterations in memory-related activation in the hippocampus and midbrain. *J Neurosci*, *32*(12), 4032-4041.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, *82*(2), 159-171.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, *277*(5328), 968-971.
- Revest, J. M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P. V., et al. (2009). Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry*, *14*(10), 959-967.
- Rey, R. (2011). *Histoire de la douleur*. Paris: La découverte/Poche.
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, *164*(3878), 444-445.
- Rhudy, J. L., France, C. R., Bartley, E. J., Williams, A. E., McCabe, K. M., & Russell, J. L. (2009). Does pain catastrophizing moderate the relationship between spinal nociceptive processes and pain sensitivity? *J Pain*, *10*(8), 860-869.
- Rhudy, J. L., Martin, S. L., Terry, E. L., France, C. R., Bartley, E. J., DelVentura, J. L., et al. (2011). Pain catastrophizing is related to temporal summation of pain but not temporal summation of the nociceptive flexion reflex. *Pain*, *152*(4), 794-801.
- Rhudy, J. L., Maynard, L. J., & Russell, J. L. (2007). Does in vivo catastrophizing engage descending modulation of spinal nociception? *J Pain*, *8*(4), 325-333.

- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci*, 7(3), 278-285.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447.
- Rodriguez-Raecke, R., Niemeier, A., Ihle, K., Ruether, W., & May, A. (2009). Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*, 29(44), 13746-13750.
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 423-433.
- Roy, M., Piche, M., Chen, J. I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Sapolsky, R. M. (1985). A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, 5(5), 1228-1232.
- Sapolsky, R. M. (1990). A. E. Bennett Award paper. Adrenocortical function, social rank, and personality among wild baboons. *Biol Psychiatry*, 28(10), 862-878.
- Sapolsky, R. M. (1998). *Why Zebras Don't Get Ulcers: An Updated Guide to Stress, Stress Related Diseases, and Coping*: W. H. Freeman.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, 5(5), 1222-1227.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 10(9), 2897-2902.
- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jurgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E., et al. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain*, 132 Suppl 1, S109-116.
- Schmitz, N., Admiraal-Behloul, F., Arkink, E. B., Kruit, M. C., Schoonman, G. G., Ferrari, M. D., et al. (2008). Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*, 48(7), 1044-1055.
- Schneider, F., Gur, R. E., Alavi, A., Seligman, M. E., Mozley, L. H., Smith, R. J., et al. (1996). Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks. *Am J Psychiatry*, 153(2), 206-212.

- Schulz, B., Fendt, M., Richardson, R., & Schnitzler, H. U. (2004). Temporary inactivation of the perirhinal cortex by muscimol injections block acquisition and expression of fear-potentiated startle. *Eur J Neurosci*, *19*(3), 713-720.
- Schulz-Klaus, B. (2009). Neurotoxic lesion of the rostral perirhinal cortex blocks stress-induced exploratory behavioral changes in male rats. *Stress*, *12*(2), 186-192.
- Schulz-Klaus, B., Fendt, M., & Schnitzler, H. U. (2005). Temporary inactivation of the rostral perirhinal cortex induces an anxiolytic-like effect on the elevated plus-maze and on the yohimbine-enhanced startle response. *Behav Brain Res*, *163*(2), 168-173.
- Schwabe, L., Bohringer, A., Chatterjee, M., & Schachinger, H. (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol Learn Mem*, *90*(1), 44-53.
- Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest*, *120*(11), 3788-3797.
- Schweinhardt, P., Kuchinad, A., Pukall, C. F., & Bushnell, M. C. (2008). Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain*, *140*(3), 411-419.
- Seminowicz, D. A., Labus, J. S., Bueller, J. A., Tillisch, K., Naliboff, B. D., Bushnell, M. C., et al. (2010). Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, *139*(1), 48-57 e42.
- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., et al. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*, *31*(20), 7540-7550.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*, *12*(3), 154-167.
- Shohamy, D., & Wagner, A. D. (2008). Integrating memories in the human brain: hippocampal-midbrain encoding of overlapping events. *Neuron*, *60*(2), 378-389.
- Simons, L. E., Moulton, E. A., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). The human amygdala and pain: Evidence from neuroimaging. *Hum Brain Mapp*.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, *303*(5661), 1157-1162.

- Slugg, R. M., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (2000). Response of cutaneous A- and C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli. *J Neurophysiol*, *83*(4), 2179-2191.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, *476*(7361), 458-461.
- Steiger, J. H. (1990). Structural model evaluation and modification: An interval estimation approach. *Multivariate Behavioral Research*, *15*(2), 173-180.
- Sterpenich, V., D'Argembeau, A., Desseilles, M., Balteau, E., Albouy, G., Vandewalle, G., et al. (2006). The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci*, *26*(28), 7416-7423.
- Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(31), 11454-11458.
- Sudhaus, S., Fricke, B., Stachon, A., Schneider, S., Klein, H., von Doring, M., et al. (2009). Salivary cortisol and psychological mechanisms in patients with acute versus chronic low back pain. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(4), 513-522.
- Summerfield, C., Egner, T., Greene, M., Koechlin, E., Mangels, J., & Hirsch, J. (2006). Predictive codes for forthcoming perception in the frontal cortex. *Science*, *314*(5803), 1311-1314.
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1981). Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychol Rev*, *88*(2), 135-170.
- Swanson, L. W., & Sawchenko, P. E. (1983). Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci*, *6*, 269-324.
- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, *251*(4999), 1355-1358.
- Tessner, K. D., Walker, E. F., Hochman, K., & Hamann, S. (2006). Cortisol responses of healthy volunteers undergoing magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*, *27*(11), 889-895.
- Tolle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., et al. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol*, *45*(1), 40-47.

- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, *55*(3), 377-391.
- Treede, R. D., Apkarian, A. V., Bromm, B., Greenspan, J. D., & Lenz, F. A. (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, *87*(2), 113-119.
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1995). Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol*, *483* (Pt 3), 747-758.
- Turk, D. C. (2002). A diathesis-stress model of chronic pain and disability following traumatic injury. *Pain Res Manag*, *7*(1), 9-19.
- Unruh, A. M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, *65*(2-3), 123-167.
- Vachon-Preseau, E., Martel, M. O., Roy, M., Caron, E., Jackson, P. L., & Rainville, P. (2011). The multilevel organization of vicarious pain responses: Effects of pain cues and empathy traits on spinal nociception and acute pain. *Pain*.
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M. O., Albouy, G., Chen, J., Budell, L., et al. (2012). Neural processing of sensory and emotional-communicative information associated with the perception of vicarious pain. *Neuroimage*, *63*(1), 54-62.
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M. O., Caron, E., Marin, M. F., Chen, J.-I., et al. (2013). The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*, *In press*.
- Van Damme, S., Crombez, G., & Eccleston, C. (2004). The anticipation of pain modulates spatial attention: evidence for pain-specificity in high-pain catastrophizers. *Pain*, *111*(3), 392-399.
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci*, *29*(3), 705-715.
- Wade, J. B., Dougherty, L. M., Archer, C. R., & Price, D. D. (1996). Assessing the stages of pain processing: a multivariate analytical approach. *Pain*, *68*(1), 157-167.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., et al. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, *303*(5661), 1162-1167.
- Wang, J., Rao, H., Wetmore, G. S., Furlan, P. M., Korczykowski, M., Dinges, D. F., et al. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(49), 17804-17809.

- Willer, J. C., Dehen, H., & Cambier, J. (1981). Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science*, *212*(4495), 689-691.
- Williams, S. M., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex*, *8*(4), 321-345.
- Willis, W. D. (2004). Spinothalamocortical processing of pain. In L. Villanueva, A. H. Dickenson & H. Ollat (Eds.), *The Pain System in Normal and Pathological States* (pp. 155-178). Seattle: IASP press.
- Willis, W. D., Trevino, D. L., Coulter, J. D., & Maunz, R. A. (1974). Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb. *J Neurophysiol*, *37*(2), 358-372.
- Wimmer, G. E., & Shohamy, D. (2012). Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*, *338*(6104), 270-273.
- Wingenfeld, K., Nutzinger, D., Kauth, J., Hellhammer, D. H., & Lautenbacher, S. (2010). Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain*, *11*(11), 1195-1202.
- Yilmaz, P., Diers, M., Diener, S., Rance, M., Wessa, M., & Flor, H. (2010). Brain correlates of stress-induced analgesia. *Pain*, *151*(2), 522-529.
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (2002). The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage*, *16*(3 Pt 1), 746-753.

Annexe 1 : Liste des publications réalisées durant mon PhD

Vachon-Preseau E., Martel M.O., Roy M., Albouy G., Sullivan M.J., Jackson P.L., & Rainville P. (2013) The two sides of pain communication: effects of pain expressiveness on vicarious brain responses revealed in chronic back pain patients *The journal of Pain*.

Vachon-Preseau E., Roy M., Martel M.O., Caron E., Marin M.F., Chen J. Albouy G., Plante, I., Sullivan M.J., Lupien S.J., & Rainville P. (2013) Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. *The journal of Neuroscience*.

Vachon-Preseau E., Roy M., Martel M.O., Caron E., Marin M.F., Chen J. Albouy G., Plante, I., Sullivan M.J., Lupien S.J., & Rainville P. (2013) The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*, 136 (Pt 3), 815-27.

Vachon-Preseau E., Roy M., Martel M.O., Albouy G., Chen J., Budell L., Sullivan M.J., Jackson P.L., & Rainville P. (2012) Brain processing of sensory and emotional-communicative information from which vicarious pain is perceived. *NeuroImage*, (63), 1, 54-62.

Mailhot J.P., **Vachon-Preseau E.**, Jackson P.L., & Rainville P. (2012) Empathy traits modulate vicarious effects of dynamic pain expressions on spinal nociception, facial responses and acute pain. *European Journal of Neuroscience* (35) 2 271-278.

Kunz M., Chen J., Lautenbacher S., **Vachon-Preseau E.**, Rainville P. (2011) Cerebral regulation of facial expression of pain. *The Journal of Neuroscience* (31) : 8730-8738.

Vachon-Preseau E., Martel M.O., Roy M., Caron E., Jackson P., & Rainville P. (2011). The multilevel organization of vicarious pain responses: effects of pain cues and empathy trait on spinal nociception and acute pain. *Pain* (152) : 1525-1531.