



HAL
open science

**Effet du comportement empathique des
expérimentateurs sur la perception douloureuse.
Approche des mécanismes neuronaux avec l'imagerie
fonctionnelle cérébrale (IRMf)**

Camille Fauchon

► **To cite this version:**

Camille Fauchon. Effet du comportement empathique des expérimentateurs sur la perception douloureuse. Approche des mécanismes neuronaux avec l'imagerie fonctionnelle cérébrale (IRMf). Neurosciences [q-bio.NC]. UNIVERSITE JEAN MONNET de Saint-Etienne, 2017. Français. NNT : . tel-02101161v1

HAL Id: tel-02101161

<https://hal.science/tel-02101161v1>

Submitted on 29 Jan 2019 (v1), last revised 16 Apr 2019 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2017LYSES058

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'UNIVERSITE JEAN MONNET

Ecole Doctorale N° 488
Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé
Doctorat de Sciences (Ph.D.) / Neurosciences

Soutenue publiquement le 20/12/2017, par :

M. Camille FAUCHON

**Effet du comportement empathique des
expérimentateurs sur la perception douloureuse**
**Approche des mécanismes neuronaux avec l'imagerie
fonctionnelle cérébrale (IRMf)**

Devant le jury composé de :

Pr Roland PEYRON Directeur de thèse (MD, PhD) - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

Pr Philip JACKSON Rapporteur (PhD) – Université Laval, Québec (Canada)

Pr Ron KUPERS Rapporteur (MD, PhD) – Panum Institute, Copenhagen (Danemark)

Dr Stéphanie MAZZA Examinatrice (PhD) – Laboratoire EMC Lyon 2 (France)

Pr Bernard LAURENT Examineur (MD, PhD) - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

Pr Luis GARCIA-LARREA Examineur (MD, PhD) – NeuroPain - Inserm U 1028, Lyon (France)

Dr Annabelle WUNSCH Invitée (MD) – Université catholique de Louvain (Belgique)



N°d'ordre NNT : 2017LYSES058

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'UNIVERSITE JEAN MONNET

Ecole Doctorale N° 488
Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé
Doctorat de Sciences (Ph.D.) / Neurosciences

Soutenue publiquement le 20/12/2017, par :

M. Camille FAUCHON

**Effet du comportement empathique des
expérimentateurs sur la perception douloureuse**
**Approche des mécanismes neuronaux avec l'imagerie
fonctionnelle cérébrale (IRMf)**

Devant le jury composé de :

Pr Roland PEYRON Directeur de thèse (MD, PhD) - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

Pr Philip JACKSON Rapporteur (PhD) – Université Laval, Québec (Canada)

Pr Ron KUPERS Rapporteur (MD, PhD) – Panum Institute, Copenhagen (Danemark)

Dr Stéphanie MAZZA Examinatrice (PhD) – Laboratoire EMC Lyon 2 (France)

Pr Bernard LAURENT Examineur (MD, PhD) - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

Pr Luis GARCIA-LARREA Examineur (MD, PhD) – NeuroPain - Inserm U 1028, Lyon (France)

Dr Annabelle WUNSCH Invitée (MD) – Université catholique de Louvain (Belgique)

UNIVERSITÉ JEAN MONNET – SAINT-ÉTIENNE

Présidente de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-Président Formation

Vice-Président Recherche

Vice-Présidente Relations Entreprises

Directeur Général des Services

Michèle COTTIER

Florent PIGEON

Alain TROUILLET

Stéphane RIOU

Cécile ROMEYER

Philippe NEGRIER

FACULTÉ ET INSTITUTS : COMPOSANTE SANTÉ, SCIENCES ET TECHNIQUES

Faculté de Médecine Jacques Lisfranc

Doyen

Vice-Doyen

Assesseur à la Pédagogie

Assesseur à la Recherche

Responsable Administratif

Fabrice ZENI

Philippe BERTHELOT

Catherine MASSOUBRE

Bruno POZZETTO

Christophe BERNARD

Faculté de Sciences et Techniques

Directeur

Directrice Adjointe

Responsable Administratif

Assistante de Direction

François HENNECART

Marie-Christine GERBE

Thierry TERRAT

Karima IDIR

Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé

Directeur

Directeur Adjoint

Christophe DESRAYAUD

Jean-Jacques ROUSSEAU

LABORATOIRE D'ACCEUIL

Équipe d'Intégration Centrale de la Douleur chez l'Homme (ICD-NEUROPAIN)

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

INSERM U 1028 – CNRS UMR5292 – Université Jean Monnet, UCB Lyon 1.

Faculté de Médecine J. Lisfranc, 10 rue de la Marandière 42270 Saint-Priest-en-Jarez

Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON

France

RÉSUMÉ

Le comportement empathique d'autrui peut avoir un effet positif sur le ressenti douloureux. Dans le milieu médical, cette stratégie est encouragée par les soignants pour interagir et soutenir les patients. A l'inverse, la non-empathie c'est-à-dire une attitude négative envers la personne qui souffre est proscrite par crainte d'effets délétères. Comment l'empathie et la non-empathie d'autrui influencent-elles la perception douloureuse ? Investiguer cette problématique est l'objectif de ce travail de thèse. Elle a été abordée en psychophysique et en imagerie cérébrale pour identifier les mécanismes neuronaux sous-jacents chez des sujets sains.

Dans la première partie de ce travail, nous avons construit et validé une manipulation expérimentale nous permettant de délivrer différents types de feedbacks empathiques à des sujets recevant des stimulations nociceptives. Les commentaires empathiques ont réduit significativement l'intensité douloureuse des sujets (-12%). En revanche, les commentaires non-empathiques n'ont pas changé la cotation douloureuse, comparativement à une situation neutre. Ils sont néanmoins suffisants pour influencer la réponse autonome à la douleur. Dans une seconde partie, la même expérience a été transposée en imagerie fonctionnelle (IRMf). Les résultats comportementaux ont été retrouvés sur ce nouveau groupe de sujets. Une première analyse d'imagerie en composante indépendante a montré que la modulation de l'intensité douloureuse par l'empathie passerait par des interactions entre les structures du réseau par défaut (vmPFC et CCP/Prec), le DLPFC et l'insula postérieure. Les activations fonctionnelles ont révélé que seule l'activité du cortex cingulaire postérieur et du Précuneus est capable d'intégrer le contenu des feedbacks empathiques. Cette structure en changeant sa connectivité fonctionnelle engagerait des mécanismes de contrôle (vmPFC) capables d'interagir avec l'insula postérieure et antérieure pour réduire la perception douloureuse. L'étude d'un tel système de modulation à l'échelle du réseau fonctionnel de la douleur a apporté des résultats concordants.

Les travaux présentés ici apportent une preuve expérimentale de l'effet de l'empathie d'autrui sur la douleur : le mécanisme neuronal à l'origine de cet effet anti-nociceptif passerait principalement par le CCP/Prec. Il reste à déterminer par de futures études s'il existe un dénominateur commun dans ce système de modulation avec d'autres facteurs cognitifs.

Mots-clés : Feedbacks empathiques et non-empathiques, douleur, psychophysique, IRMf, réseaux cérébraux, connectivité fonctionnelle, modularité, variabilité cardiaque, Homme

SUMMARY

Other's empathetic behavior can have a positive effect on pain perception. In medical setting it is a known strategy from caregivers to support and interact with their patients. Conversely, perceiving negative or unempathetic attitude from healthcare providers might enhance pain. How do empathy and unempathy from others influence pain perception? Investigating this issue is the aim of this thesis. This effect has been studied through psychophysical and functional cerebral imaging experiments, in order to identify sustaining neurological mechanisms in healthy subjects.

First, we built and approved an experiment delivering different types of empathetic feedbacks to subjects who received nociceptive stimulations. The empathetic comments significantly alleviated subjects' pain ratings (-12 %). The unempathetic comments did not influence the subjects' pain ratings in comparison with neutral situation. However, they influenced autonomic response related to pain. Secondly, the same experiment was transposed in functional cerebral imaging (fMRI). The new population of subjects produced same behavioral results. A first independent component analysis shown that the pain intensity modulation related to empathetic feedbacks involved interactions between the core structures of the default network (vmPFC and PCC/Prec), the DLPFC and the posterior insula. Functional activations revealed that only the posterior cingulate cortex/precuneus activity was able to integrate the empathetic feedbacks' content. Changing its functional connectivity, this structure would engage control mechanisms (vmPFC) able to interact with the posterior and anterior insula to reduce pain perception. The study of such modulation system at the level of the pain functional network provided consistent results.

The present findings give experimental evidences of the significant effect of other's empathetic feedbacks on pain perception: the neural mechanism behind this anti-nociceptive effect would mainly involve the PCC/Prec. It remains to determine in future studies whether a common denominator exists in this modulating system with other cognitive factors.

Keywords: empathetic and unempathetic feedbacks, pain, psychophysical studies, fMRI, cerebral networks, functional connectivity, modularity, heart rate variability, human beings.

REMERCIEMENTS

Ce projet de thèse n'aurait pas été possible sans l'allocation doctorale de recherche de la région Rhône-Alpes et du soutien financier du Labex Cortex jusqu'à ma soutenance.

Mes remerciements vont à Ron Kupers et à Philip Jackson d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse, mais aussi à Stéphanie Mazza, Annabel Wunsch, Bernard Laurent d'avoir accepté de faire partie du jury.

Un grand Merci à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagné et permis d'arriver au bout de ce travail. Il est le fruit de la contribution de chacune d'entre elles.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse Roland Peyron pour la confiance qu'il m'a témoignée en acceptant la direction scientifique de mes travaux. Ses conseils avisés m'ont aiguillé sur les pistes de recherche à explorer. Il a été d'une grande disponibilité et d'un soutien permanent. Je lui suis reconnaissant d'avoir facilité tant de choses pendant et après ma thèse.

Je remercie Luis Garcia-Larrea, directeur du laboratoire NeuroPain, qui a toujours suivi mes recherches durant ces trois années. Le temps qu'il m'a consacré et sa rigueur intellectuelle m'ont permis de prendre du recul sur mon travail. Je le remercie de sa présence parmi les membres de mon jury.

Je remercie Isabelle Faillenot pour son immense aide dans les travaux d'imagerie, mais aussi pour sa gentillesse et sa disponibilité. Merci à Florian Chouchou et David Meunier qui m'ont donné la possibilité de me former à de nouvelles techniques d'analyse. Je remercie Anne-Marie Perrin et Céline Borg qui ont pris le temps de répondre à mes questions sur l'empathie.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du laboratoire NeuroPain et des personnes avec qui j'ai pu collaborer à Saint-Étienne et à Lyon. Je pense notamment à Christelle Creac h, Bernard Laurent, Philippe Convers, Vincent Pichot, Hélène Bastuji, Michel Magnin, François Mauguière, Maud Frot, Caroline Perchet, Koichi Hagiwara, ...Les discussions pendant les réunions et leurs collaborations même si ponctuelles m'ont aidé à avancer.

Je n'oublie pas mes deux co-doctorants de thèse Charles et Benjamin. Je les remercie pour leurs bonnes humeurs au bureau et les bons moments passés ensemble.

Je remercie également mes amis qui m'ont permis de déconnecter ne serait-ce que le temps d'une soirée ou d'une balade avec IdL.

Enfin, j'adresse toute mon affection à ma famille et à mes parents. Je leur suis reconnaissant d'avoir été présents dans les moments plus ou moins faciles de ces trois années. Je tiens à remercier particulièrement Dominique qui a toujours répondu présente pour corriger mes écrits en anglais.

À Marie, qui m'a rejoint dans la vie stéphanoise pour me soutenir, voire supporter au cours de cette thèse. Tu l'as réellement vécue et sans toi tout cela n'aurait pas été possible. Je te remercie de ton soutien pendant mes périodes de doutes et pour tes multiples encouragements durant ces derniers mois. Merci d'avoir été là, avec tout mon amour.

ABRÉVIATIONS

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent

EEG/MEG : Électro/Magnéto-Encéphalographie

EVA : Échelle Visuelle Analogique

IASP : Association Internationale d'Étude de la douleur

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

SEEG : Électroencéphalographie Stéréotaxique

TEP : Tomographie par Émission de Positron

TRP : Transient Receptor Potential

WDR : Wide Dynamic Range

Régions cérébrales

AB : Aire de Brodmann

CCA(p) : Cortex Cingulaire Antérieur (périgénual)

CCM : Cortex Cingulaire Médian

CCP : Cortex Cingulaire Postérieur

CEN : Central Executive Network

COF : Cortex Orbito Frontale

CPFm : Cortex Préfrontal médial

CPI : Cortex Pariétal Inférieur

CPP : Cortex Pariétal Postérieur

CTS : Cortex Temporal Supérieur

DLPFC : cortex Préfrontal Médial et Dorsolatéral

DMN : Default Mode Network

FC : Fréquence Cardiaque

GFI : gyrus frontal inférieur

Ia : Insula antérieure

Ip : Insula postérieure

JTP jonction temporo-pariétal

M1 : cortex moteur primaire

OP : opercule pariétal

PAM : Modèle Perception Action

Prec : Precuneus

PuA : Pulvinar antérieure

S1 : cortex Somatosensoriel Primaire

S2 : cortex Somatosensoriel Secondaire

SGPA (PAG) : substance grise périaqueducale

SMA : Aire Motrice Supplémentaire

SNA : Système Nerveux Autonome

STT : Tractus Spinothalamique

VPL/ VPM : noyaux Ventro-Postérieur Latéral / Médian

SOMMAIRE

Introduction générale.....	9
I. CONCEPTS THÉORIQUES : DOULEUR & EMPATHIE	11
1. Genèse de l'expérience douloureuse	11
2. Empathie : comprendre la douleur d'autrui.....	28
3. Rôle de l'empathie dans l'environnement médical	35
II. RÉSULTATS	41
Partie psychophysique : Étude de l'effet du feedback empathique d'autrui sur les réponses subjectives et physiologiques à la douleur de sujets sains	41
Chapitre 1 : Comment l'empathie d'autrui influence-t-elle ma douleur ? Effet d'un support empathique ou non-empathique durant un test de douleur	43
Chapitre 2 : Modulation de la réponse autonome cardiaque à la douleur par le contexte non-empathique	55
Chapitre 3 : Traduction et adaptation du Client Attachment to Therapist Scale (CATS) en version française	65
Partie neuro-imagerie (IRMf) : Investigation des structures cérébrales impliquées dans la modulation de la perception douloureuse par les feedbacks empathiques d'autrui.....	81
Chapitre 4 : Analyse en composante indépendante des réseaux neuronaux impliqués dans l'effet du feedback empathique sur la douleur.....	83
Chapitre 5 : Etude des régions cérébrales répondant à la modulation douloureuse par l'empathie d'autrui, comparaison de leurs connectivités fonctionnelles	99
Chapitre 6 : Représentation de la structure modulaire du réseau fonctionnel de la douleur, impact du contexte empathique sur son organisation	119
Étude complémentaire 1 : Relation entre activité cérébrale et réponses cardiaques à la douleur, premiers résultats	143
Étude complémentaire 2 : Généralisation de la CATS Française à l'ensemble du personnel soignant. Relation entre attachement et effets des feedbacks empathiques sur la douleur.....	153
III. DISCUSSION GÉNÉRALE	159
Bibliographie.....	169
Annexe	183

Introduction générale

L'expérience douloureuse est le résultat de l'activation conjointe et coordonnée de multiples aires cérébrales en réponse à une stimulation nociceptive (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Tracey and Mantyh, 2007). La communication entre les structures de ce réseau neuronal représente l'intégration des caractéristiques physiques du stimulus mais aussi de l'ensemble des composantes cognitives, affectives, mnésiques et sensorimotrices qui constituent la douleur. De cette séquence résulte une perception consciente et subjective de l'intensité du stimulus d'origine, accompagnée de réponses motrices et végétatives. La perception douloureuse n'est donc pas linéairement associée à l'intensité de la stimulation, et de nombreux facteurs non-pharmacologiques, externes ou internes à l'individu, peuvent venir naturellement la moduler. La perception est influencée par des processus émotionnels (Godinho et al., 2012; Wunsch et al., 2003), attentionnels (Peyron et al., 1999) ou diversifs (Valet et al., 2004), cognitifs tels que les effets placebo/nocebo liés aux attentes (Wager and Atlas, 2015; Wiech, 2016), par l'hypnose (Rainville et al., 1999), la méditation (Zeidan et al., 2011), ou encore le contexte social (Eisenberger and Lieberman, 2004; Krahe et al., 2013).

Dans la vie en société, l'empathie est un facteur couramment utilisé par celui qui observe afin de réduire la douleur de celui qui souffre. Dans le cas particulier du milieu soignant, ce facteur empathique est utilisé par le personnel pour tenter de soulager le patient. Le phénomène d'empathie est défini par la capacité d'un individu à adopter le point de vue de l'autre et à partager son ressenti. La conséquence peut être un comportement d'aide altruiste afin d'améliorer l'état de l'autre (Batson, 1991; Batson et al., 2003; Decety and Jackson, 2006; Preston and De Waal, 2002; Singer, 2006; Zaki and Ochsner, 2012). Les modèles théoriques sur la communication de la douleur (Edmond and Keefe, 2015; Hadjistavropoulos et al., 2011; Vangronsveld and Linton, 2012) et les observations comportementales (Oh, 1991; Sohn, 2003; Stevenson, 2002) laissent supposer qu'un comportement empathique ou non-empathique influencerait le ressenti douloureux. Les hypothèses intuitives sont que des commentaires empathiques réduiraient la douleur, tandis qu'à l'inverse, recevoir des commentaires non-empathiques l'augmenterait. Pourtant, il existe très peu de travaux expérimentaux dédiés à cette question de l'impact réel du support empathique porté par autrui sur la douleur d'un individu.

Ce travail de thèse se propose de tester ces hypothèses théoriques en situation expérimentale, puis d'étudier à l'aide de l'imagerie cérébrale (IRMf) les circuits neuronaux

impliqués dans la modulation de la perception douloureuse par les commentaires empathiques ou non-empathiques. Dans ce but, une manipulation expérimentale dédiée a été mise en place. Des scénarios audio ont été créés, simulant des conversations entre deux expérimentateurs chargés de surveiller une expérience douloureuse. Les conversations ont été calibrées afin de délivrer des feedbacks neutres, empathiques ou non-empathiques aux sujets recevant des stimulations nociceptives thermiques.

Ce paradigme a tout d'abord été testé dans une étude psychophysique afin d'évaluer si les commentaires empathiques et non-empathiques étaient réellement capables de moduler la perception douloureuse de sujet sain. En accord avec la littérature, nous avons ensuite poursuivi l'exploitation de ces données expérimentales dans un sens interprétatif, en testant l'influence de la variable attachement sur les réponses individuelles des sujets (Hurter et al., 2014). Dans ce but, un questionnaire a été spécialement développé et adapté en français. Ce même paradigme a ensuite été transposé dans une étude en imagerie fonctionnelle (IRMf). Au cours de ces travaux, nous avons également mesuré et analysé la réponse autonome cardiaque à la douleur par rapport au contexte empathique, afin d'évaluer dans quelle mesure cette variable facile à surveiller reflète la perception douloureuse (Wodey et al., 2003). Les analyses IRMf ont enfin tenté d'approcher les mécanismes neuronaux impliqués dans la modulation de la douleur par le feedback empathique. Au-delà des analyses classiques d'activation visant à préciser les réponses cérébrales liées à la douleur, au contexte empathique et à leur interaction, deux analyses ont été implémentées afin de décrire la structure des réseaux cérébraux au cours de l'expérience. L'analyse en composante principale (ICA) nous indique les interactions entre les aires impliquées dans le codage de la douleur et celles qui traitent l'information empathique. L'analyse de modularité nous a permis de représenter le réseau fonctionnel de la douleur, et d'évaluer les changements induits par l'empathie d'autrui.

Dans une première partie sont rappelés les concepts théoriques associés à la douleur et à l'empathie. Puis les travaux réalisés au cours du doctorat sont présentés successivement sous forme de 6 manuscrits destinés à être soumis pour publication (ou déjà soumis ou déjà publié). La fin du manuscrit est elle consacrée à une discussion générale au vue des principaux résultats, et à la présentation des perspectives de ce travail.

I. CONCEPTS THÉORIQUES : DOULEUR & EMPATHIE

1. Genèse de l'expérience douloureuse

La douleur est la raison la plus courante d'une consultation médicale, cependant son mécanisme n'est pas encore totalement compris. Elle joue un rôle d'alarme nous protégeant des éléments pouvant nous nuire, mais pas toujours, et peut devenir pathologique dans le cadre des douleurs chroniques.

Dans le *Traité de l'homme*, Descartes réalise pour la première fois la correspondance entre ce signal d'alarme et un système sensoriel de la douleur en situant la convergence des informations dans le cerveau. Il la décrit en utilisant la métaphore suivante : « *ainsi que, tirant l'un des bouts d'une corde, on fait sonner en même temps la cloche qui pend à l'autre bout* » (*Traité de l'homme* 1664, Descartes). Cet aspect de réflex protectif amène à la notion de nociception qui est à dissocier de la douleur, c'est la chaîne d'évènements par laquelle le système nerveux détecte et transmet l'information relative à une lésion éventuelle jusqu'au cerveau. Elle n'implique pas une perception pleinement consciente de la douleur, c'est la partie purement sensorielle, décrivant la réponse d'un groupe de neurones à un stimulus nocif sans que la perception de celui-ci soit douloureuse. Ce modèle de signal d'alarme cartésien est restrictif et ne laisse pas la place à des modulations. Or, nous ne ressentons pas toujours le même stimulus douloureux de la même façon. La perception sensorielle de la douleur va être influencée par l'état émotionnel et cognitif de l'individu. Actuellement, l'association internationale d'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « une expérience **sensorielle** et **émotionnelle** désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite en des termes évoquant de telles lésions ». La douleur physiologique est donc une expérience multidimensionnelle, généralement désagréable. Elle est donc le produit de notre état global, c'est-à-dire l'interaction de différents systèmes cortical, perceptif, émotionnel, cognitif, attentionnel, moteur, anticipatoire, etc.



René Descartes, l'Homme. Paris, 1664 (p. 27) : Action des objets extérieurs sur les organes des sens (action de la chaleur sur la peau).

La réponse douloureuse nécessite une traduction de cette stimulation en signaux neuronaux grâce à des capteurs. Ces signaux se propagent rapidement via les nerfs sensoriels en passant par la moelle épinière, qui connectent ensuite les parties du cerveau interprétant ces signaux comme étant de nature douloureuse. Le but de cette première partie sera de rappeler de manière

succincte les étapes permettant de transmettre les inputs nociceptifs et de voir comment ils sont traités au niveau cortical afin de générer une réponse intégrative.

Anatomie des voies nociceptives ascendantes

Les systèmes sensoriels somatiques permettent à notre corps de percevoir et d'évoluer dans l'environnement qui l'entoure. La nociception qui informe sur des stimulations potentiellement délétères est une partie inhérente du système somatosensoriel, au même titre que d'autres modalités comme la mécanoeception (toucher, vibration, chatouillement, etc.), la proprioception (position du corps dans l'espace), la thermoception (perception de la température) ou encore la viscéroception (détection de l'état des viscères). Pour atteindre le cerveau, les informations issues des récepteurs sensoriels périphériques utilisent deux systèmes anatomiques ascendants distincts et parallèles à partir de la corne dorsale de la moelle épinière : i) La voie des colonnes dorsales ou lemniscale transmet les éléments relatifs au tact discriminatif mécanoeceptif et à la proprioception. ii) La voie spinothalamique est impliquée dans le transfert des informations douloureuses et relatives à la détection de la température. Ce dernier faisceau implique trois principaux relais pour transmettre le signal jusqu'aux régions corticales, détaillés dans la suite de cette partie (Fig. 1.1.).

Premier relais : les récepteurs périphériques

Des récepteurs sensoriels périphériques spécifiques connus sous le nom de nocicepteurs nous permettent de détecter les températures extrêmes ($> \sim 40^{\circ}\text{C} - 45^{\circ}\text{C}$ ou $< \sim 15^{\circ}\text{C}$), les pressions intenses et les éléments chimiques nocifs. Les nocicepteurs sont disséminés dans l'ensemble des tissus, leurs corps cellulaires se situent dans les ganglions des racines dorsales et sont constitués de terminaisons nerveuses libres très arborisées. Ils sont néanmoins absents du cerveau, sauf des méninges. D'un point de vue biochimique, au niveau de la membrane cellulaire des terminaisons nerveuses, la transduction du signal nociceptif implique la mise en jeu de canaux ioniques thermosensibles spécifiques de la famille des TRP (Transient Receptor Potential). Les différentes catégories de canaux identifiées s'activent chacune pour un intervalle de température donné (Dubin and Patapoutian, 2010; Tominaga and Caterina, 2004; Wang and Woolf, 2005). Actuellement, le mécanisme de ces récepteurs constituent des cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux analgésiques, la capsaïcine par exemple, utilisée pour soulager les douleurs neuropathiques, est un agoniste TRPV1 (pour plus de détail voir Mickle et al., 2016; Patapoutian et al., 2009).

L'information nociceptive rentre ensuite jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière par l'intermédiaire de deux types de fibre. La plupart des nocicepteurs ont des axones de fin diamètre, amyéliniques (fibres C) avec une vitesse de conduction plutôt lente environ 0,4 – 1,4 m/s. Ils représentent 75% des afférences cutanées. Les autres nocicepteurs ont des fibres de type A δ myélinisées (dans une moindre mesure A β) et conduisent l'information plus rapidement 5 – 30 m/s (Lenz et al., 2010, pp. 64-81, Djouhri and Lawson, 2004). Nous avons tous eu une expérience directe de la contribution relative de ces deux types de fibre. Lorsque nous nous piquons, nous ressentons immédiatement une douleur aiguë localisée transmise par les fibres A δ . Cette première douleur vive, disparaît rapidement et est remplacée par une seconde douleur tardive moins intense mais lancinante avec une sensation de brûlure désagréable véhiculée par les fibres C. Les afférences primaires A δ et C se terminent dans la moelle épinière principalement sur les couches I, II et V de Rexed (Fig 1.1., Basbaum et al., 2009). Dans la corne dorsale, des neurones de second ordre vont permettre l'interaction entre les stimuli nociceptifs afférents et efférents ; ils assurent aussi le transfert de l'information aux structures supraspinales.

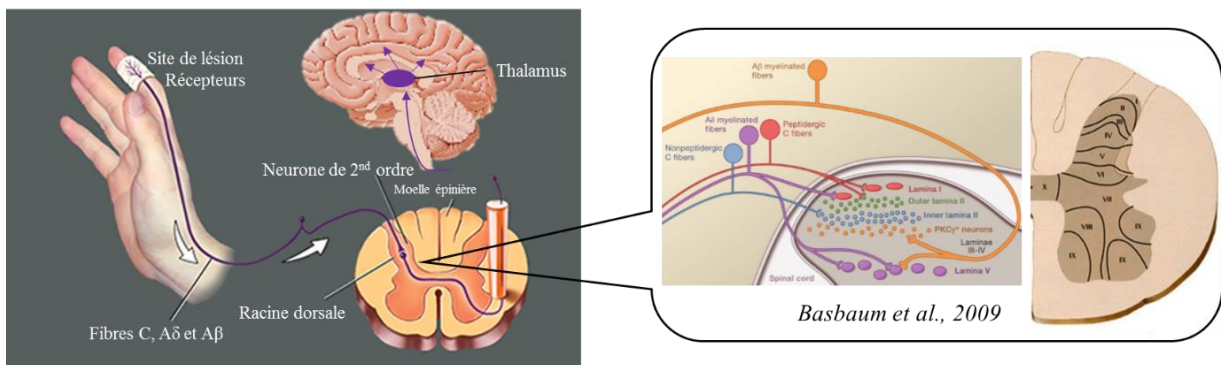


Figure 1.1. Représentation générale de la voie de transmission de l'information nociceptive. (Gauche) Schéma du faisceau avec les trois principaux neurones relais : les nocicepteurs, neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et neurones des noyaux thalamiques. (Droite) Zoom sur les couches de Rexed et les zones de projections des fibres afférentes primaires.

Ce second relais est assuré de manière non exhaustive par trois types de neurones situés dans les couches I, II, IV, V, VII et VIII. On trouve des neurones nociceptifs non spécifiques polymodaux WDR (Wide Dynamic Range) qui capturent tous types d'informations somatosensorielles (nocives et non-nocives), principalement localisés dans la couche V. Dans la couche I, on retrouve des neurones spécifiques des stimulations mécaniques et thermiques nociceptives. Dans la même zone se situe également une autre population de neurones relais codant graduellement la sensation de froid et de douleur au froid (Craig et al., 2001; Dostrovsky and Craig, 1996). On peut noter que les fibres du tractus spinothalamique semblent réparties selon un gradient postéro-antérieur : les fibres issues des cellules de la couche I ont des champs

récepteurs réduits et répondent fortement aux stimuli nociceptifs, tandis que celles de la couche X ont des champs récepteurs larges et répondent à grands types de stimuli cutanés (voir Hodge et Apkarian, 1990).

Second relais : les faisceaux ascendants

Les axones des neurones de second ordre participent à la formation des faisceaux antérolatéraux et postérieurs qui permettront de transmettre l'information nociceptive aux structures du tronc cérébral et du diencephale tel que le thalamus, la Substance Grise Périaqueducule (SGPA), la substance réticulée, le complexe amygdalien et l'hypothalamus (Almeida et al., 2004; Millan, 1999). Ces faisceaux sont décrits ci-dessous :

- La voie spinothalamique (Fig. 1.2.) est la plus importante. Les axones des neurones secondaires (*couches I et IV à VIII*) décussent et empruntent le cordon antérolatéral de manière somatotopique. Ils pénètrent ensuite dans le bulbe rachidien où ils sont rejoints par les axones du noyau spinal du trijumeau véhiculant la sensibilité nociceptive de la face, puis projettent sur plusieurs noyaux thalamiques latéraux et médians. Les projections de cette voie au niveau cortical participe ainsi aux aspects sensori-discriminatifs de la douleur et au codage de l'intensité du stimulus.
- Suivant une organisation similaire, le faisceau spino-reticulo-thalamique (*issu des couches I, V, VII, VIII et X*) se projette homo- et controlatéralement sur la substance réticulée et le thalamus médian en suivant une faible représentation somatotopique (Kevetter et al., 1982). Ces projections permettraient de générer l'aspect d'alerte associée aux stimulations nociceptives en modulant le tonus musculaire, et d'activer les systèmes d'analgésie endogène.
- Le faisceau spino-mésencéphalique (*couches I, II, IV-VII et X*) se termine dans la substance grise périaqueducule (SGPA) du mésencéphale et dans le noyau parabrachial (Willis and Coggeshall, 1991). Les projections de ces tractus sont impliquées dans les aspects affectifs, motivationnels comme les comportements aversifs et les réponses végétatives à la douleur.
- Des voies plus « directes » ne passant pas par le thalamus ont été découvertes (*couches I, V et X*). La voie spino-pontoamygdalienne qui passe par le noyau parabrachiale et se projette ensuite sur l'amygdale (Bernard and Besson, 1990). La voie spinohypothalamique suit un trajet parallèle aux autres voies ascendantes mais se projette directement sur l'hypothalamus, de manière assez spécifique aux stimulus nociceptifs (Cliffer et al., 1991). Les connexions corticales de cette voie pourraient être impliquées dans les réactions d'adaptation lente de type humoral ou de stress à la douleur.

On compte aussi deux autres voies mais de moindre importance d'un point de vue fonctionnel : le faisceau spino-cervico-thalamique et les fibres postsynaptiques des cordons postérieurs (pour revues voir Peyron, 2007, Almeida et al., 2004).

Dernier relais : le thalamus

Le thalamus constitue la porte d'entrée dans le cerveau et le carrefour de la grande majorité des voies nociceptives (voir Fig. 1.2.). Les fibres du faisceau spinothalamique (= STT, spinothalamic tract) vont se projeter principalement sur deux ensembles de noyaux, on distingue ainsi **un complexe latéral et médian. Le thalamus latéral dit sensoriel** (voie latérale) reçoit les afférences du faisceau spinothalamique principalement nociceptives. Ces neurones ont notamment de petits champs récepteurs qui informent le thalamus latéral sur la localisation, le type et l'intensité du stimulus nociceptif. Cette partie correspond au complexe postérieur du thalamus comprenant les noyaux ventro-postérieur latéral (VPL), médian (VPM) (Melher, 1966) et inférieur (VPI) ainsi que le PuA (antérieur pulvinar) et le noyau suprageniculat (Sg) (Davidson et al., 2008 ; Almeida et al., 2004 pour revue). Les neurones de ces noyaux thalamiques connectent ensuite la zone insulo-operculaire postérieure (opercule pariétal (**S2**) et insula postérieure (**Ip**)) et le cortex somatosensoriels primaire (**S1**). Les projections sur ces aires corticales sensorielles participeraient ainsi à l'analyse sensoridiscriminative du stimulus nociceptif et à l'intéroception (Craig, 2002, 2014). Les fibres issues du VPL se projettent également sur l'aire motrice primaire (M1), jouant ainsi un rôle dans l'intégration sensorimotrice de la douleur (Dostrovsky, 2006). En 1995, Craig a identifié chez le primate non-humain une voie spécifique à la sensation de froid douloureux relayée au niveau du thalamus par le noyau ventromédial postérieur (VMPO) et se projetant sur le cortex insulaire postérieure (Craig, 1995; Blomqvist et al., 2000; Peyron, 2007). Cependant, le rôle de ce noyau dans la douleur reste actuellement contesté et ambigu (voir Willis et al., 2002).

Les noyaux médians du thalamus reçoivent les fibres du tractus spinothalamique en provenance des neurones des couches profondes VII et VIII, sans capacité d'encodage sensoridiscriminatif. Le complexe médian du thalamus correspond principalement aux noyaux intralaminaires (para-fascicularis (Pf), centraux médians et latéraux), lequel se projette sur les **ganglions de la base (striatum), les cortex précentral, cingulaire antérieur (aire 24), préfrontal ventro-médian, le cervelet et l'hypothalamus**. Ces projections seraient liées à l'analyse des aspects motivationnels et affectifs de la douleur, elles joueraient aussi un rôle dans les réactions motrices de défense (aire 24) et d'éveil liées à l'attention (Apkarian et Hodge, 1989 pour revue, Peyron, 2007).

Ces informations neuro-anatomiques soulignent que le message nociceptif est transmis de la périphérie aux régions corticales par de nombreux intermédiaires et voies ascendantes. Le système d'intégration de la douleur peut se dissocier en un système latéral sensori-discriminatif et un système médian associé aux aspects cognitif, motivationnel et affectif de la douleur. Ce schéma de traitement est modulé à tous les niveaux, notamment par les voies descendantes modulatrices. Il est aussi étroitement lié aux voies de la sensibilité en général, les informations entre les systèmes somatosensoriels évoluent en parallèle, se croisent et s'influencent mutuellement. Il est donc difficile d'expliquer l'expérience douloureuse sur la seule base des caractéristiques de ces voies car c'est bien le cerveau qui au finale va générer la douleur.

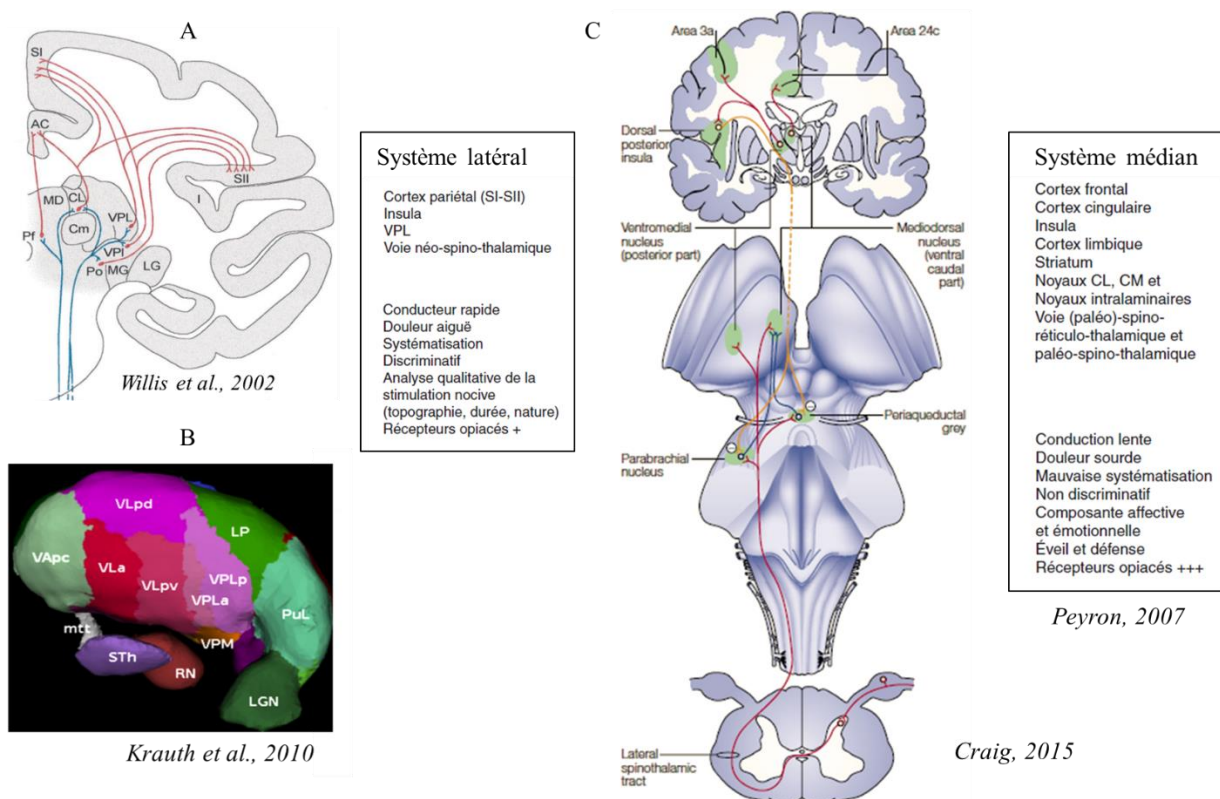


Figure 1.2. Relais thalamique et projections corticales de la voie spinothalamique. A) Représentation des noyaux thalamiques et de leurs sites de projections corticales (Willis et al., 2002). VPL /VPM : ventro-postérieur latéral / médian, CL / CM / CD : central latéral, médian, dorsale, MG : médial géniculé, Pf : parafascicularis. B) Vue 3D des noyaux (Krauth et al., 2010). C) Voie ascendante principale de la transmission des inputs nociceptifs, pouvant être séparée en système latéral et médian (Craig, 2015). La partie latérale se projette sur l'insula postérieure dorsale et S2, tandis que le système médian se projette sur l'aire 24 du cingulaire antérieure (Peyron, 2007).

Intégration corticale de la douleur

L'information nociceptive transmise par le tractus spinothalamique active de nombreuses aires corticales et sous-corticales ; la douleur est le résultat de leur activation coordonnée (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Tracey and Mantyh, 2007; Wiech et al., 2008). La signature cérébrale de la douleur, c'est-à-dire le groupe de structures conjointement activées en réponse à un stimulus nociceptif, est communément appelé la « matrice douleur ». Ce concept a été développé par R. Melzack (1990) qui a défini le « *Soi physique* » comme étant un réseau neuronal (une neuromatrice) dont le pattern d'activation est spécifique à une sensation corporelle. Dans l'expérience douloureuse, de nombreux réseaux cérébraux sensoriels, affectifs et cognitifs vont être actifs en parallèle (Fig. 1.3.) et interagir ensemble pour générer une sensation consciente (Dehaene and Naccache, 2001; Garcia-Larrea and Bastuji, 2017).

Signature cérébrale de la douleur : « Pain matrix »

Les projections thalamiques du STT s'étendent sur plusieurs régions corticales. Une étude chez le singe à l'aide d'un traceur antérograde a permis de montrer que ses cibles principales étaient le cortex operculo-insulaire (70% : 41% sur l'insula postérieure granulaire et 29% sur l'opercule pariétal) et la partie motrice du cortex cingulaire médian (CCM : 24%) (Dum et al., 2009). Le reste des projections allant sur d'autres aires sensorielles (<10% : S1, M1 et le pariétal postérieur), seulement 4% des fibres se projettent sur le cortex somatosensoriel primaire (S1). Le faisceau spino-parabrachial-amygdalien est de plus en plus mis en avant dans la littérature actuelle pour son rôle dans la construction de l'expérience douloureuse (Bastuji et al., 2016b; Garcia-Larrea & Bastuji, 2017). Il se projette sur différents noyaux amygdaliens, principalement le noyau central (Bernard & Besson, 1990; Bernard et al., 1990; Veinante et al., 2013). Cette organisation souligne que le signal nociceptif est intégré par des circuits parallèles et simultanément dans le cerveau par des aires sensorielles (operculo-insulaire, S1), motrice (CCM) et limbique (amygdale) (voir section dynamique corticale).

Les résultats des recherches réalisées en neuro-imagerie chez l'Homme en TEP (tomographie par émission de positon) ou en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) ont permis de visualiser l'ensemble du réseau cérébral de la douleur (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007; Wager et al., 2013). Des méta-analyses récentes ont fait la synthèse des régions les plus régulièrement activées (Duerden and Albanese, 2013; Jensen et al., 2016) et/ou prédictives de l'intensité du stimulus nociceptif (Segerdahl et al., 2015; Wager et al., 2013).

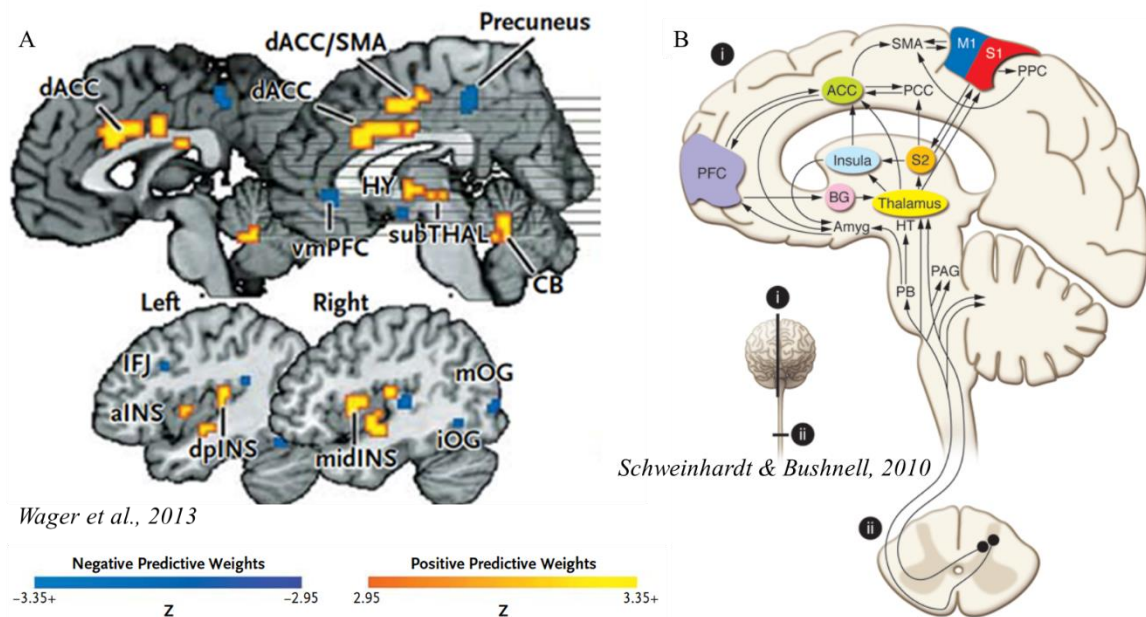


Figure 1.3. Réseau cérébrale activé par une douleur aiguë. A) Méta-analyse sur plus de 100 sujets illustrant les aires cérébrales activées en réponse à la douleur, carte probabiliste obtenue avec la méthode ALE (Wager et al., 2013). B) Représentation des voies afférentes et des interactions entre les aires sous-corticales et corticales impliquées dans le traitement de l'information nociceptive : cortex somatosensoriel primaire (S1), secondaire (S2), le cortex moteur primaire (M1) et supplémentaire (SMA), l'insula antérieure et postérieure dorsale, le thalamus, le cortex préfrontal (PFC), le cortex cingulaire antérieur (CCA) et postérieur (CCP), l'amygdale, les ganglions de la base (BG), substance grise périaqueducale (PAG) et le noyau parabrachial (Schweinhardt & Bushnell, 2010, d'après Apkarian et al., 2005).

Ce réseau comprend : le cortex insulaire antérieur et postérieur, l'aire S1, l'opercule pariétal (S2), le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex préfrontal médial et dorsolatéral (DLPFC), le cortex moteur primaire (M1), l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex pariétal postérieur (CPP), le cervelet ainsi que des régions sous-corticales plus difficilement visualisables en imagerie tel que le thalamus, la substance grise périaqueducale (SGPA), l'amygdale et l'hippocampe (Fig. 1.3.). Ces activations sont détectées bilatéralement dans le cerveau, malgré la nature unilatérale du stimulus et les projections majoritairement controlatérales du STT (Coghill et al., 1999). Les études de neuro-imagerie sur la douleur s'intéressent principalement aux augmentations du signal BOLD et plus rarement aux diminutions. Il faut donc aussi noter qu'un stimulus nociceptif va provoquer la réduction de l'activité de plusieurs régions corticales et notamment celles du Default Mode Network (DMN : pour plus de détails voir Kong et al., 2009).

Les régions de ce réseau vont jouer différents rôles dans l'expérience douloureuse. Il est admis que S2, l'insula postérieure (Garcia-Larrea, 2012a) et dans une moindre mesure S1

(Vierck et al., 2013) participent aux aspects sensori-discriminatifs de la douleur. L'activation de S1 n'est cependant pas toujours trouvée et est grandement dépendante de la localisation et de la répétition du stimulus nociceptif. L'insula antérieure, le CCA et l'amygdale sont plutôt associés à la composante affective-motivationnelle, tandis que le CPP et le cortex préfrontal participent à la composante cognitive-évaluative de la douleur (pour revue Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000). Les activations au niveau de M1, de la SMA et du cervelet correspondent à la réponse motrice due à la douleur (évitement). La SGPA a un rôle dans les contrôles inhibiteurs descendants.

Cependant, la douleur dans tous ses aspects n'est pas contenue dans l'activité d'une seule de ces régions. En effet, la majorité de ce réseau est multimodale et répond en fonction de la saillance du stimulus qu'il soit de nature visuelle, auditive, tactile, ou nociceptive. Il a été émis l'hypothèse que ces activités seraient liées à la détection de tout élément nouveau et pertinent dans l'environnement (Iannetti and Mouraux, 2010; Mouraux et al., 2011). Cependant, nous sommes à même de distinguer, comprendre ces différents types de stimuli et de répondre de façon adaptée. L'activité globale de cette neuromatrice, bien que corrélant avec tous les éléments saillants, est forcément intrinsèquement spécifique à l'expérience douloureuse. Il est donc nécessaire de coupler différentes approches pour caractériser la représentation corticale de la douleur. Actuellement, le concept de « matrice douleur » répartie selon les trois composantes précédentes a été remplacé par le concept de « connectome¹ dynamique de la douleur » (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Kucyi and Davis, 2015; Garcia-Larrea & Bastuji). Ce concept se veut représenter un système fluide duquel la douleur consciente émerge de changements **dynamiques** entre plusieurs réseaux cérébraux interagissant ensemble (*cf partie construction de l'expérience douloureuse*).

¹ Connectome : correspond à la description complète des connexions anatomiques du cerveau.

Mécanisme cérébrale associé au codage sensoriel et à l'évaluation cognitive de l'intensité douloureuse

De nombreuses régions cérébrales présentent des activations en relation avec l'intensité de la stimulation (voir Fig. 1.4.) ; les dissocier de celles liées à la perception douloureuse reste néanmoins un véritable challenge. L'information relative à l'intensité de la douleur est distribuée dans la plupart des structures de la neuromatrice douleur (tel que le thalamus, S1, S2, ACC, l'insula) qui augmentent bilatéralement leur activité avec l'intensité de la stimulation (Coghill et al., 1999). Des études utilisant des paradigmes jouant sur la cotation et la discrimination du stimulus nociceptif ont donné des pistes sur les régions supportant l'évaluation de l'intensité douloureuse. Par exemple, faire coter l'intensité perçue par le sujet de manière rétrospective, peu de temps après la stimulation à l'aide d'une EVA (échelle visuelle analogique) a produit des activations bilatérales au niveau de l'insula antérieure, de l'ACC et de l'opercule frontal (Kong et al., 2006). Une autre étude utilisant une cotation en continue a retrouvé des activations similaires dans le cortex insulaire antérieure et l'ACC (Baliki et al., 2008; Oshiro et al., 2009).

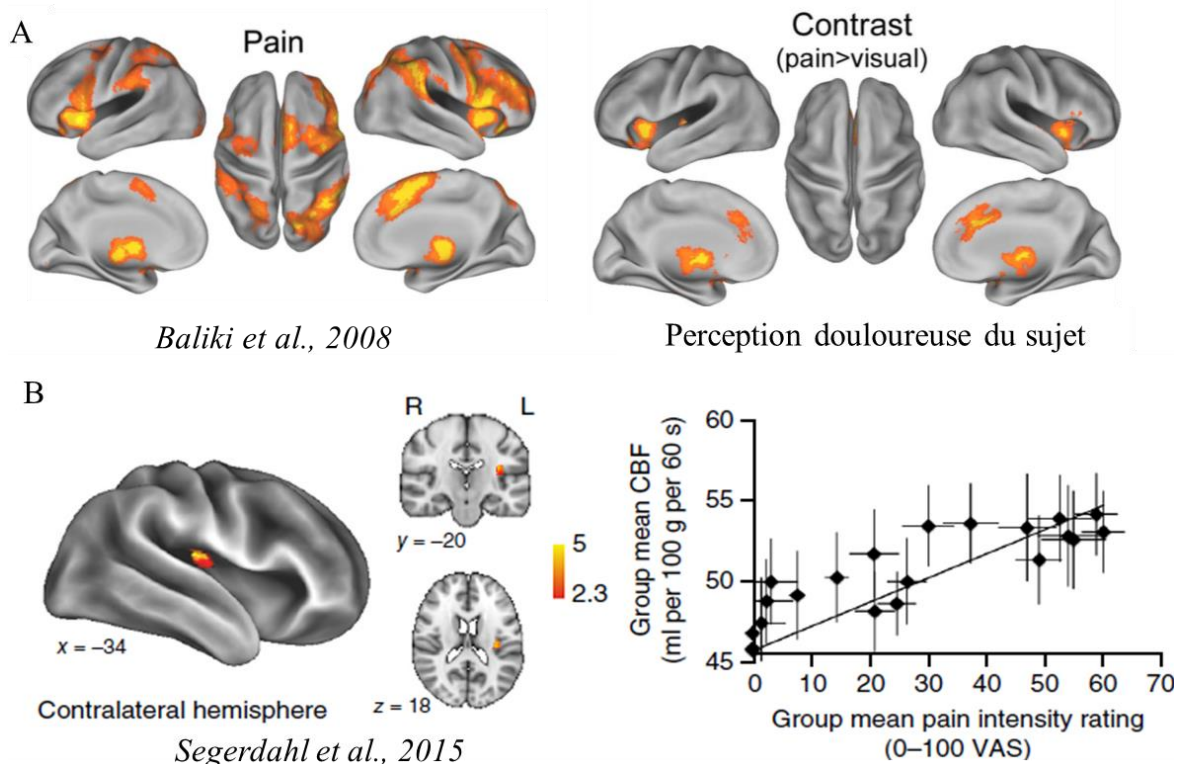


Figure 1.4. Activations dépendantes de l'intensité du stimulus et/ou de la perception douloureuse.

A) Régions corticales corrélant avec la force de la stimulation (la plupart des aires de la matrice douleur) et celles permettant d'estimer la magnitude de la douleur ressentie. On retrouve l'insula antérieure, l'ACC et le cortex préfrontal (*Baliki et al., 2008*). B) Une étude en région d'intérêt met en avant le rôle de la partie dorsale de l'insula postérieure, où son activité corrèle avec la perception douloureuse. Il est considéré comme un site de prétraitement de l'information nociceptive (*Segerdahl et al., 2015*).

Ces résultats indiquent que l'activité de ces régions n'est pas seulement due à de la mémoire de travail mais est impliquée directement dans l'acte d'évaluer la magnitude de la douleur. Ce mécanisme pour évaluer la perception douloureuse est aussi retrouvé pour d'autres modalités sensorielles (Baliki et al., 2008). Dans ces paradigmes, les structures sensorielles S1, S2 et l'insula postérieure n'ont pas montré de changements d'activité en lien avec l'intensité de douleur ressentie. Toutefois, une étude récente de Segerdhal et al., (2015) en région d'intérêt, a souligné une relation significative entre l'activité cérébrale de la partie dorsale de l'insula postérieure et la cotation douloureuse des sujets (Fig. 1.4.C). L'insula postérieure et l'opercule pariétal (= région operculo-insulaire), au vu de leur propriété anatomo-fonctionnelle joueraient un rôle crucial dans les premières phases d'intégration du stimulus nociceptif. Afin d'étudier ces réponses, au cours d'une de nos études (**chapitre 5**), nous avons recherché à dissocier en IRMf les activations propres à la réception du stimulus nociceptif, de celles liées à la perception douloureuse (Fig. 1.4.B).

Zoom sur les propriétés du cortex operculo-insulaire dans la douleur

Le cortex somatosensoriel secondaire (S2) est localisé dans l'opercule pariétal (OP). Ce dernier est délimité par le sillon latéral (scissure de Sylvius) en surface et en profondeur par le sillon circulaire. Une étude histologique a analysé la structure cytoarchitectonique de l'OP de 10 cerveaux humains en utilisant une méthode de détection des limites entre les aires corticales. Quatre sous-régions corticales nommées de OP1 à OP4 ont été définies (Eickhoff, 2005a, 2005b). Selon un axe caudal-rostral, on retrouve OP1 puis OP4 dans la partie supérieure et dans la partie plus profonde limitrophe au lobe insulaire OP2 puis OP3 (Fig. 1.5.A). Ces aires corticales sont constituées de cellules granulaires dans lesquelles une certaine somatotopie est respectée (Baumgartner et al., 2010; Eickhoff et al., 2007). L'OP reçoit principalement des projections en provenance des noyaux thalamiques VPI. De plus, chez le primate, les connexions sont particulièrement développées entre OP et l'insula (Friedman et al., 1986).

L'insula est une structure corticale interne située dans la profondeur du sillon latéral et recouverte entièrement par les lobes frontal, pariétal et temporal. Elle a une forme trapézoïdale et est séparée par les sillons péri-insulaires inférieur, supérieur, antérieur et postérieur formant un sillon circulaire autour d'elle (Afif et al., 2010). Elle est divisée obliquement de bas en haut en une partie antérieure et postérieure par le sillon central insulaire (Türe et al., 1999). La zone antérieure contient trois gyri courts (antérieur, médian et pré-central), la zone postérieure en contient deux longs (post-central et postérieur) (Fig. 1.5.B). Ils ne sont pas exactement parallèles et se rejoignent ventralement au niveau du limen de l'insula. Récemment, un nouvel

atlas des subdivisions insulaires a été créé sur la base de délimitation macroanatomique (Fig. 1.5.B; Faillenot et al., 2017). Ces limites anatomiques ne correspondent cependant pas à l'organisation cellulaires de ces régions (Nieuwenhuys, 2012). Des études chez le singe ont montré que l'insula est composée de trois divisions cytoarchitectoniques, séparées en fonction de la granularité des cellules qui augmentent selon un gradient concentrique dans le sens antérieur vers le postérieur (Evrard et al., 2014; Mesulam et al., 1982). Une première bande antéro-inférieure agranulaire (péri-alloco-cortex) est retrouvée autour du limen de l'insula. Elle est entourée d'une seconde bande de cellules dysgranulaires (Idg), elle-même limitée par un cortex de cellules granulaires (Ig) situé dans la partie la plus postérieure (isocortex) de l'insula. Cette organisation est retrouvée chez l'Homme, chez qui l'on distingue dans l'insula postérieure deux divisions granulaires (Ig1 et Ig2) et une zone dysgranulaire (Id1) plus ventrale et rostrale (Kurth et al., 2010a). De la même manière que dans OP, une somatotopie un peu grossière est retrouvée (Baumgartner et al., 2010; Mazzola et al., 2009).

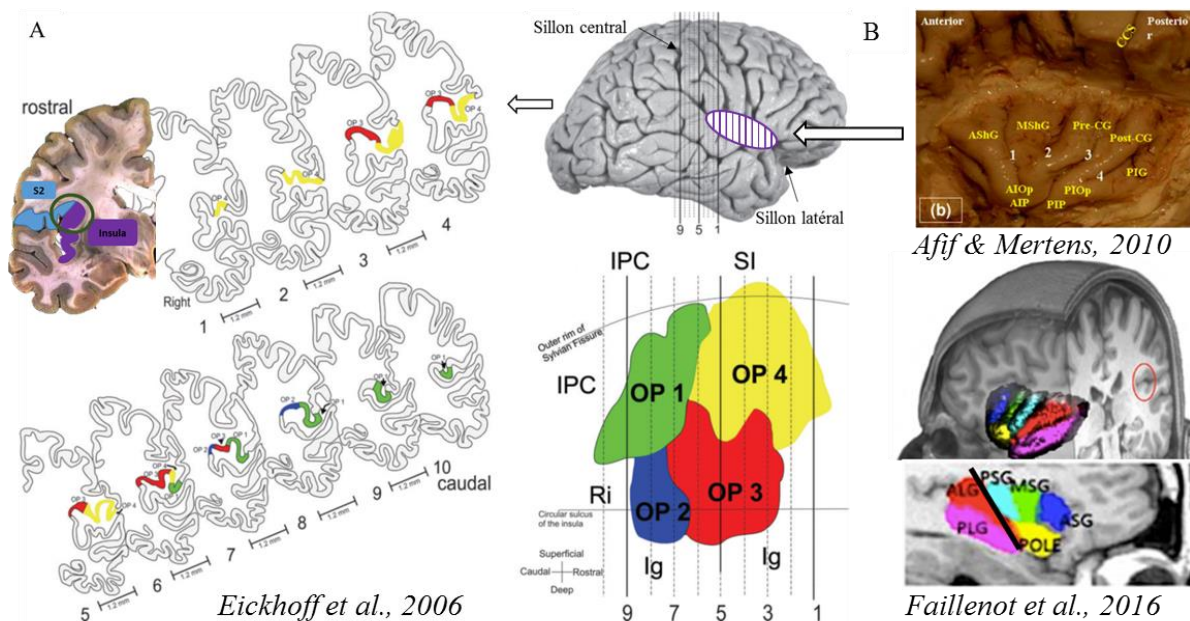


Figure 1.5. La région operculo-insulaire (opercule pariétal et insula postérieure). A) Coupes coronales de la zone pariétale operculaire et ses subdivisions (OP 1-4 ; Eickhoff et al., 2006). B) Représentation du lobe insulaire avec ses gyri (Afif & Mertens, 2010). En-dessous sont représentées les subdivisions macroanatomiques issues de l'atlas de Hammers (Faillenot et al., 2016).

L'insula possède des connexions complexes et multiples avec de nombreuses autres régions corticales, justifiant ces nombreux rôles fonctionnels (Augustine, 1996). Différentes études ont montré que la partie postérieure est dédiée aux fonctions sensori-motrices (somesthésiques dont nociceptive, gustative, auditive, visuelle, motrice), la partie antérieure

antéro-ventrale est impliquée dans le traitement des informations émotionnelles et de l'empathie, la partie antérieure dorsale est associée aux tâches cognitives et enfin l'insula centrale dans les tâches olfactives et gustatives (Fig. 1.6.) (Bermudez-Rattoni, 2014; Garcia-Larrea, 2012b; Kurth et al., 2010b; Nieuwenhuys, 2012). Il est difficile de différencier en imagerie les différentes parties de la zone operculo-insulaire (= insula postérieure et OP médian), d'autant plus que l'insula antérieure plus vascularisée peut entraîner un chevauchement des activations. Néanmoins, grâce à des techniques plus précises, il a été montré que l'insula postérieure et OP3 ont un rôle essentiel dans le processus nociceptif (Frot et al., 2006; Frot and Maugière, F., 2003). Ces régions répondent aux inputs nociceptifs et leur activité est corrélée positivement avec l'intensité de la stimulation. De plus, la région operculo-insulaire est systématiquement activée par les stimuli nociceptifs, ce qui n'est pas le cas pour les autres régions du réseau de la douleur (Fig. 1.6.). Ceci est vrai en électrophysiologie (Frot et al., 2001, 2006; Garcia-Larrea et al., 2003; Kakigi et al., 2005) et en imagerie fonctionnelle (Kurth et al., 2010b; Mazzola et al., 2012a; Peyron et al., 2000).

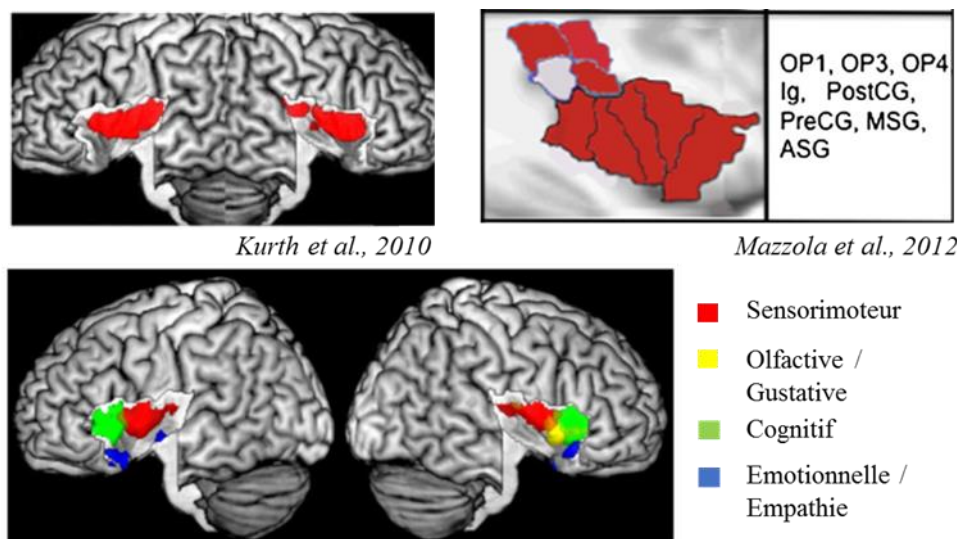


Figure 1.6. Rôle de la structure operculo-insulaire dans la douleur. L'insula et S2 répondent systématiquement lors d'un stimulus nociceptif, ici représenté en imagerie (Kurth et al., 2010 ; Mazzola et al., 2012). L'insula est une structure multimodale : elle est impliquée dans des fonctions cognitives, émotionnelles, sociales et sensorielles. En 2010, Kurth et al. ont illustré l'organisation fonctionnelle de l'insula (en bas) dans une méta-analyse.

Dans ses débuts, la stimulation électrique du cerveau chez l'Homme n'a pas permis d'identifier une région permettant de provoquer une sensation de douleur, Penfield concluant lui-même que « l'aire de la douleur reste introuvable en stimulant la surface corticale » (Penfield & Jasper, 1954). Cependant, la région operculo-insulaire n'a que récemment été vraiment considérée, grâce à des électrodes implantées chez des patients épileptiques. Cette région est la seule dont la stimulation intra-corticale peut activer le réseau cortical de la douleur

et déclencher une douleur aiguë chez les patients (Ostrowsky et al., 2002; Afif et al., 2010; Mazzola, 2005; Mazzola et al., 2012; Stephani et al., 2011). Dans l'étude de Mazzola et al., en 2012, la douleur représentait seulement 10% des réponses, soulignant les aspects multimodaux de cette zone. Dans des cas pathologiques, l'excès ou la perte d'activité dans la région operculo-impact directement le processus douloureux. Plusieurs rapports ont montré que des crises épileptiques générées dans l'insula postérieure se manifestaient par des crises douloureuses pures (Isnard et al., 2011; Montavont et al., 2015). À l'inverse, la lésion de la zone operculo-insulaire produit un déficit des sensations thermo-nociceptives, sans perturber les autres modalités sensorielles (Baier et al., 2014; Garcia-Larrea et al., 2010; Garcia-Larrea, 2012a; Greenspan et al., 1999; Hirayama et al., 2014; Kim, 2007; Veldhuijzen et al., 2010). Dans le même axe, plusieurs travaux ont montré que les patients souffrant de douleurs chroniques peuvent présenter des modifications d'activité ou de connectivité fonctionnelle avec les autres réseaux cérébraux au niveau de l'insula postérieure et l'opercule médian (Balenzuela et al., 2010; pour revue voir Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Malinen et al., 2010; Peyron et al., 2004). L'ensemble de ces éléments indique que la région operculo-insulaire constitue une zone réceptrice privilégiée pour les informations nociceptives permettant d'initier précocement leurs encodages et l'activation du reste du réseau douleur. L'intensité douloureuse corrèle néanmoins avec des activités distribuées montrant que son intégration suit bien une certaine dynamique.

Dynamique temporelle de l'activité corticale à la douleur

Les études en électrophysiologie (EEG/MEG) permettent d'évaluer la dynamique temporelle des réponses neuronales aux inputs nociceptifs mais avec une mauvaise résolution spatiale lors de l'activation simultanée de plusieurs aires corticales. Les enregistrements EEG intracorticaux (SEEG) chez des patients épileptiques permettent de parer ce problème en relevant le temps d'activation exact de la structure implantée. Ces travaux ont ainsi permis d'obtenir une image de la synchronisation du processus douloureux, en donnant une idée des structures répondant précocement ou tardivement (Bastuji et al., 2016b, 2016a; Frot et al., 2014; Ohara et al., 2008). Les premières réponses évoquées par une stimulation nociceptive ont été enregistrées de manière quasi-concomitante dans 7 aires cérébrales (Fig. 1.7.) : 3 régions sensorielles (l'insula postérieure, S2 et S1), 3 régions motrices (M1, SMA, CCA) et une région limbique (l'amygdale). Leurs activités débutaient toutes rapidement avec une latence de 110-130 ms et un pic à environ 180 ms post-stimulus (Bastuji et al., 2016b; Frot et al., 1999, 2013, 2014). Cette concordance temporelle entre des régions sensorielles et motrices est cohérente par rapport aux projections du STT (Dum et al., 2009; Frot et al., 2008).

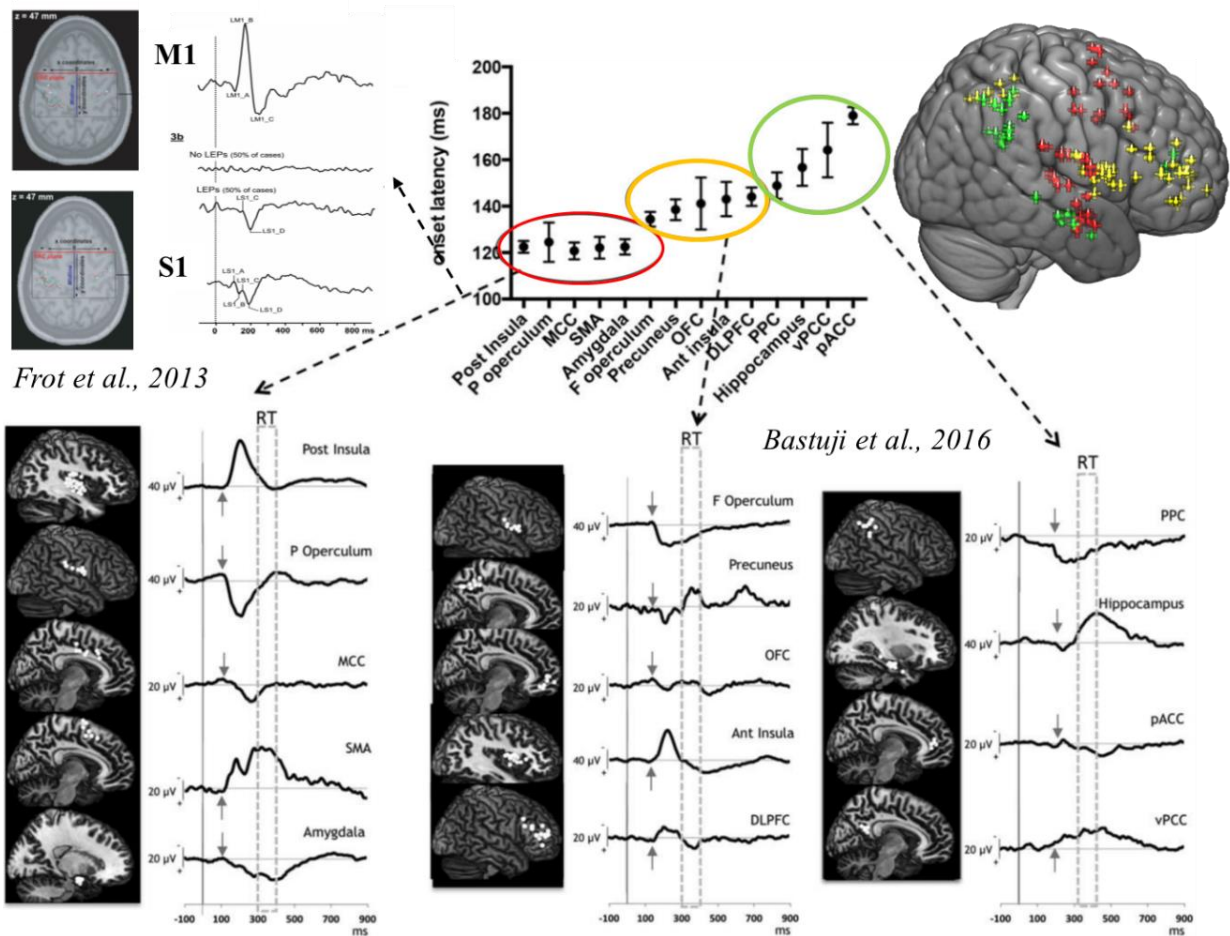


Figure 1.7. Hiérarchie temporelle des réponses corticales à la douleur.

Les enregistrements intracorticaux (SEEG) de 16 aires corticales permettent de visualiser les latences de réponses des régions à un stimulus nociceptif (Frot et al., 2013 ; Bastuji et al., 2016). De gauche à droite, les premières réponses sont enregistrées dans 7 structures sensori-motrices (M1, SMA, S1, S2, insula post, cingulaire médian, amygdale), puis dans un second groupe de 5 structures (opercule frontal, precuneus, COF, insula ant, DLPFC), et enfin dans 4 dernières structures (CPP, Hippocampe, CCAP, CCPv). Les plots d'électrodes dans ces structures sont représentés en 3D avec une couleur par groupe de latence des réponses, respectivement rouge, jaune, vert.

La réponse simultanée de l'amygdale illustre le traitement en parallèle de l'information nociceptive. À partir de cette première étape, d'autres structures corticales vont être engagées. Dans l'étude de Bastuji et al. (2016b), un deuxième groupe de structures comprenant l'opercule frontal, le precuneus, le COF, l'insula antérieure et le DLPFC est mis en évidence avec un début de réponse entre 130 et 150 ms post-stimulus. La propagation du signal de l'insula postérieure à antérieure a été illustrée en IRMf (Pomares et al., 2013) et en SEEG (Frot et al., 2014). Un dernier groupe constitué du CPP, de l'hippocampe, le CCP ventral et le CCA périgénual ont une réponse débutant entre 150 et 180 ms. Ces activations relativement ordonnées des différents groupes de structures sont interprétées comme la séquence conduisant du traitement nociceptif inconscient à la perception consciente, à la conscience de soi et au codage également de la

mémoire (Bastuji et al., 2016b). À partir de ces résultats, nous pouvons nous poser la question de l'organisation de ces régions cérébrales entre elles. Comment travaillent-elles ensemble pour faire émerger une sensation consciente ? À quel niveau la douleur est-elle réévaluée en fonction du contexte, de l'état cognitif et émotionnel de l'individu ? Une proposition faite dans cette thèse pour répondre à ces questions est d'utiliser une analyse modulaire afin de représenter l'architecture du réseau fonctionnel de la douleur (**chapitre 6**). Elle permettra de dissocier les groupes de structures cérébrales hautement connectées (=sous-réseau) et d'isoler les régions jouant un rôle clés dans la communication entre ces groupes.

Construction de l'expérience douloureuse : interaction de plusieurs réseaux corticaux

La douleur est un processus dynamique mettant en jeu successivement différents groupes de structures cérébrales représentant l'intégration des informations sensorielles sous l'influence des facteurs cognitifs, affectifs et sensori-moteurs (Kucyi and Davis, 2015). À partir des arguments développés précédemment, un modèle à trois niveaux pour décrire le traitement de l'information douloureuse a été proposé (Garcia-Larrea et Peyron, 2013 ; Garcia-Larrea and Bastuji, 2017). Le premier niveau de traitement, qualifié de « matrice nociceptive », correspond aux aires de projections des voies ascendantes. La région sensorielle primordiale de ce réseau est l'aire operculo-insulaire (Dum et al., 2009; Garcia-Larrea, 2012a). L'information atteint également simultanément des régions motrice (CCM) et limbique (amygdale). L'activation de ce réseau nociceptif perdure pendant le sommeil ou encore le coma (Bastuji et al., 2012). De plus, les réponses de ces structures précèdent toute réaction motrice ; elles sont donc mises en jeu de manières préconscientes et permettent d'initier la machinerie cérébrale.

Un réseau de second ordre comprenant l'insula antérieure, CCA, SMA, le striatum, les aires pariétales postérieures et préfrontales est ensuite recruté. À cette étape, l'activation combinée du premier réseau nociceptif et de ce réseau de second ordre assure la transition entre un état nociceptif préconscient et l'accès à une prise de conscience de la douleur. En effet, l'accès à la conscience est soutenu par le renforcement des connexions fonctionnelles entre des aires cérébrales sensorielles et des régions fronto-pariétales (voir livre de Garcia-Larrea et Jackson, 2016). Ce second réseau n'est pas spécifique à la douleur et peut être activé par tout type de stimulus sensoriel suffisamment éveillant pour être évalué. Il soutient aussi le contrôle attentionnel via des projections sur les aires nociceptives par l'intermédiaire du CCA, des régions pariétales et frontales. Les facteurs attentionnelles (Peyron et al., 1999), diversifs (Valet et al., 2004), influençant la perception pourraient passer par l'intermédiaire de ce réseau.

L'expérience douloureuse issue de ces deux réseaux distribués peut être modifiée par troisième groupes de structures, intégrant l'état interne de l'individu, ses attentes (Wager and Atlas, 2015; Wiech, 2016), ses émotions (Wunsch et al., 2003 ; Loggia et al., 2008 ; Godinho et al., 2012). Il implique des aires de haut niveaux telles que les aires préfrontales antérolatérales, orbitofrontales, périgénales et limbiques capables d'intégrer des états complexes et d'activer des contrôles endogènes. Ces aires sont fortement reliées aux voies descendantes modulatrices de la douleur passant par la SGPA (Tracey and Mantyh, 2007). La douleur est ainsi réinterprétée en fonction du contexte et de sa signification émotionnelle.

Conclusion & premiers objectifs

La perception douloureuse est le résultat de l'interaction entre ces différents réseaux cérébraux, il reste à savoir si les feedbacks empathiques d'autrui sont capables d'influencer ce processus pour la modifier (**chapitre 1**). Dans ce but une partie des études réalisées en imagerie à chercher à caractériser le processus douloureux. Dans cette démarche, nous avons isolé les activations fonctionnelles spécifiquement associées à l'évaluation de l'intensité du stimulus nociceptif (**chapitre 5**). Une partie du travail a également été vouée à l'analyse de l'organisation cérébrale du réseau de la douleur, pour évaluer si les mêmes groupes de structures présentés dans la littérature (Bastuji et al., 2016b; Garcia-Larrea and Peyron, 2013) sont retrouvés au niveau fonctionnel (**chapitre 6**). La douleur engendre naturellement des réponses végétatives (Koenig et al., 2014). Dans un objectif secondaire, nous les avons étudiés en parallèle, pour évaluer si ces changements physiologiques pouvaient refléter la perception douloureuse des sujets en fonction du contexte.

2. Empathie : comprendre la douleur d'autrui

John Steinbeck (1952/2002), « *You can only understand people if you feel them in yourself* », *East of Eden*, p. 444

Notre capacité à rapidement prendre en compte l'état de l'autre nous permet de prédire et de comprendre ses ressentis, ses motivations et ses actions. Dans le cadre d'une situation douloureuse, l'empathie permet de répondre de façon adaptée aux attentes de la personne souffrante. L'empathie n'a pas de définition universelle, c'est un *parapluie* pouvant regrouper plusieurs phénomènes plus ou moins discutables. Le but de cette seconde partie sera de faire le point sur le processus empathique et les bases cérébrales qui le soutiennent. Son rôle particulier dans l'environnement médical et son effet sur la douleur seront ensuite présentés en développant les hypothèses considérées dans ce travail de thèse.

Définition du concept d'empathie

L'empathie est un terme récent datant du début du XX siècle. Il a pour origine la traduction du mot allemand *die Einfühlung*. Il signifie « se mettre à la place de » (*feeling into something*). Dans la formulation de Lipps, *Einfühlung* nous instruit sur le soi de l'autre (*das andere Ich*) ou sur le soi d'un inconnu (*das fremde Ich*) (voir Lipps, 1903 ; Schlobberger (2005) et Gallese (2005)). La langue allemande abonde en variantes dans cette terminologie : de « l'éprouver dans » à « l'éprouver avec » autrui, un seul mot suffisant à décrire chaque processus. Cela concerne également son contraire *die Schadenfreude* (littéralement la douleur-joie), c'est-à-dire la joie éprouvée à la souffrance d'autrui. Les synonymes qui accompagnent le plus souvent l'empathie sont les mots « compassion » et « sympathie ». La compassion est un sentiment de bienveillance motivé par le souhait d'aider les autres (ta douleur donne m'en un peu, partageons c'est plus facile à deux). La sympathie s'en rapproche également car elle relève de sentiments pour quelqu'un généralement couplés avec le souhait de le voir aller mieux ou heureux (comportement pour améliorer son bien-être). L'empathie va plus loin car elle correspond à l'identification à autrui : je ressens ce que tu ressens car j'arrive presque à me mettre dans ton corps. Mais pourquoi *dans* ton corps ? Car le préfixe **en-** du terme em-pathie correspond au **in-** latin (= à l'intérieur de...). Les préfixes définissent notre position ; **em-**pathie, **sym-**pathie, **com-**passion, en latin *in-*, *sum-*, *cum-*. *In-* signifie « dedans », *sum-* signifie « ensemble » et *cum-* « avec ». S'il fallait, sur des fondements étymologiques, classer ces termes, l'empathie l'emporterait grâce au préfixe locatif *in-* qui nous place réellement dans la peau de l'autre.

L'empathie est un processus possédant plusieurs facettes entre celui qui « perçoit » (l'individu dont l'attention est dirigée sur l'état interne d'autrui) et celui qui « ressent » (la personne cible qui souffre et sur laquelle est dirigée l'attention). Bien que différentes définitions de l'empathie aient été proposées, trois grandes catégories ressortent de manière systématique dans la littérature. Elles font références à (i) une expérience partagée, ressentir l'état émotionnel d'autrui (*feeling with*) ; (ii) la mentalisation, c'est-à-dire la capacité cognitive à adopter le point de vue (= prendre la perspective) subjectif d'une autre personne ; (iii) la préoccupation empathique, un comportement altruiste caractérisé par la motivation à aider l'autre afin d'améliorer son état en réduisant sa souffrance (Batson, 1991; Batson et al., 2007; Bernhardt and Singer, 2012; Davis, 1996; Decety and Jackson, 2006; Giummarra et al., 2015; Preston and De Waal, 2002; de Waal and Preston, 2017; Zaki and Ochsner, 2012). Ces trois stades peuvent être considérés d'un point de vue évolutionniste selon le modèle des poupées Russes (Fig. 2.1.) (de Waal and Preston, 2017).

(i) La première strate montre que l'empathie implique un phénomène spontané de **résonance émotionnelle** avec l'état d'autrui. C'est un processus inconscient et inné qui ne demande pas d'apprentissage. Ce mimétisme automatique est illustré dans les observations éthologiques (Preston and De Waal, 2002) et les études en imagerie fonctionnelle (Bernhardt and Singer, 2012). Par exemple, l'observation d'expressions faciales entraîne la reproduction de ces expressions, même en l'absence de reconnaissance consciente du stimulus (Czekala et al., 2015). Au niveau cérébral, cela entraîne l'activation des substrats neuronaux de l'émotion et de l'action lorsque l'individu perçoit les émotions et actions d'une autre personne. Cette concordance est couramment dénommée sous le terme de simulation incarnée et se retrouve dans le mécanisme de perception-action (PAM, (Preston, 2007; Preston and De Waal, 2002).

(ii) La strate la plus externe représente la **face cognitive de l'empathie**. L'Homme a la capacité de volontairement adopter le point de vue de l'autre, en se mettant à sa place et en imaginant ce qu'il ressent. Cette compétence nécessite d'avoir une machinerie neuronale lui permettant de simuler mentalement l'état d'autrui et ainsi de comprendre sa situation et ses besoins, tout en distinguant bien sa propre personne de l'autre. Ce processus cognitif de prise de perspective empathique se rapproche de la théorie de l'esprit (e.g. mentalisation : Mitchell, 2009; Van Overwalle and Baetens, 2009).

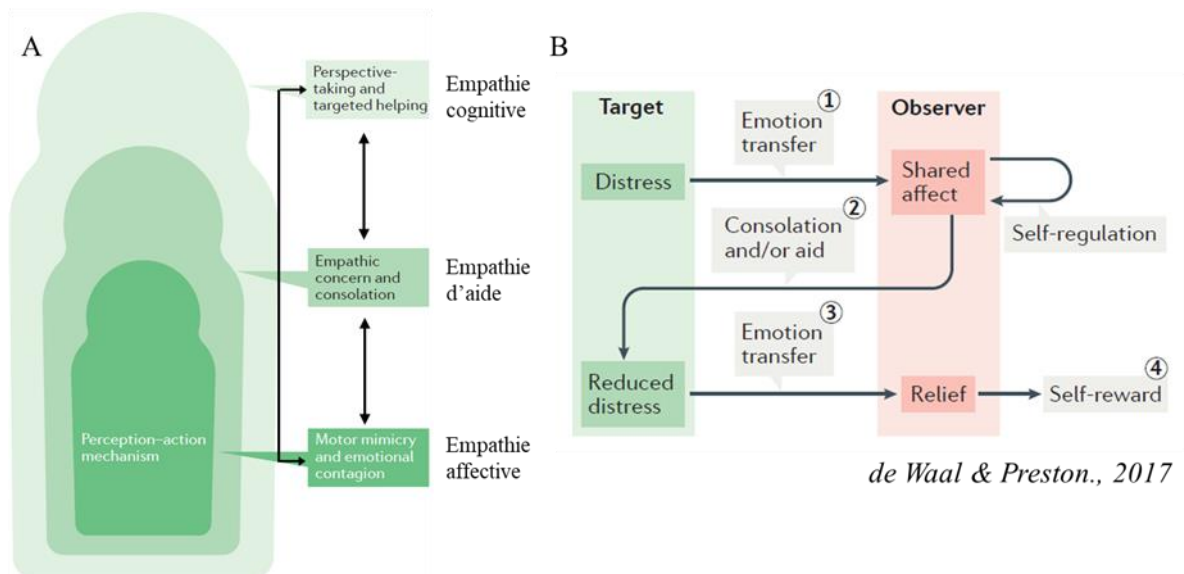


Figure 2.1. Mécanismes et comportements empathiques. A) Évolution des différentes formes d'empathie selon le modèle des poupées russes. Au centre, se trouve le mécanisme de perception-action (PAM) qui permet de reproduire un état émotionnel similaire à celui d'autrui (empathie affective). Dans les couches externes sont représentées les formes plus évoluées de l'empathie faisant appel à une prise de perspective de l'état de l'autre (empathie cognitive) et faisant référence aux comportements d'aides, altruistes envers l'autre (préoccupation empathique). B) Représentation des phases d'un comportement empathique dans le but de réduire la situation négative d'autrui (de Wall & Preston., 2017).

(iii) Le dernier aspect de l'empathie est la **motivation à aider** l'autre (Batson 1991 ; Preston and De Waal, 2002; (Decety and Fotopoulou, 2015). C'est ce **comportement altruiste d'aide** qui a fait l'objet des études menées dans cette thèse. Il peut être la résultante aussi bien d'une appréciation cognitive (*targeted helping*) que de facteurs émotionnels (préoccupation empathique) motivant la personne à se préoccuper et à soutenir autrui pour améliorer son état. Cette **composante empathique d'aide** est retrouvée chez de nombreuses espèces (de Waal and Preston, 2017) et dès le plus jeune âge chez l'enfant (Hastings et al., 2000; Zahn-Waxler and Radke-Yarrow, 1990). Elle se définit principalement par un comportement de consolation qui passe chez l'adulte par une compréhension, une écoute et la mise en œuvre de différentes stratégies pour diminuer la détresse de la personne souffrante (comme dans le cas de la douleur en milieu médical). Dans une telle situation, l'observateur doit réguler et contrôler ses propres émotions afin d'apporter une aide efficace (voir pour revue (Buchanan and Preston, 2014). Si son implication permet de soulager autrui, cela sera vécu en retour comme une récompense diminuant son propre inconfort (voir schémas Fig. 2.1.B).

Base neuronale du mécanisme d'empathie pour la douleur

Comment ta douleur devient-elle aussi mienne ? La clé vient peut-être de l'identification, il y a du même dans l'autre et de l'autre en soi comme si l'autre était un miroir et qu'il nous renvoyait la possibilité de notre propre souffrance ou de notre propre plaisir (Corradini and Antonietti, 2013). Les nombreux travaux en imagerie ont permis de révéler les bases neuronales du mécanisme de l'empathie pour la douleur. Un exemple connu est le travail de Singer et coll. (2004) où des femmes étaient dans une IRM et leurs compagnons dans la pièce adjacente. Dans une condition, elles recevaient des stimulations douloureuses dans une autre c'était leurs compagnons qui la recevait, un voyant s'allumait pour le leur indiquer (Fig. 2.2.A). Imaginer la douleur que ressent l'autre engendre des activations principalement dans l'insula antérieure (Ia), le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Singer et al., 2004). Les aires classiques de la douleur ont été retrouvées lorsque qu'elles recevaient réellement la stimulation. L'observation de visages exprimant de la douleur (Botvinick et al., 2005; Budell et al., 2010; Del Casale et al., 2017; Lamm et al., 2007a; Saarela et al., 2006), d'images représentant des douleurs physiques (Jackson et al., 2005a; Lamm et al., 2007b) ou encore l'écoute de la douleur de l'autre ont fourni des résultats similaires (Lang et al., 2011). Le CCA et Ia sont des structures impliquées dans l'acte d'évaluer : sa propre douleur et celle d'autrui.

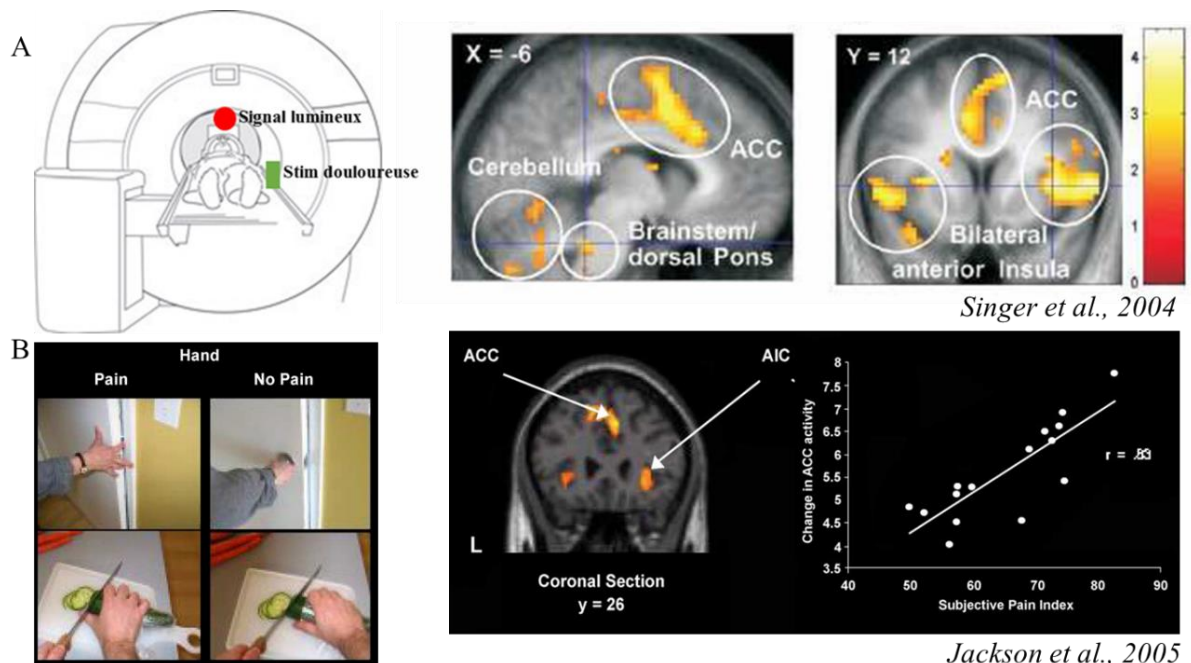


Figure 2.2. Réponses cérébrales à la douleur d'autrui. A) Dans une IRMf, imaginer la douleur que ressent l'autre active bilatéralement l'insula antérieure (Ia) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Singer et al., 2004). B) Les mêmes structures sont impliquées lors de la vue et de l'évaluation d'images représentant la douleur corporelle d'autrui. De plus, l'activité du CCA été corrélée avec l'intensité de douleur attribuée aux images (Jackson et al., 2005).

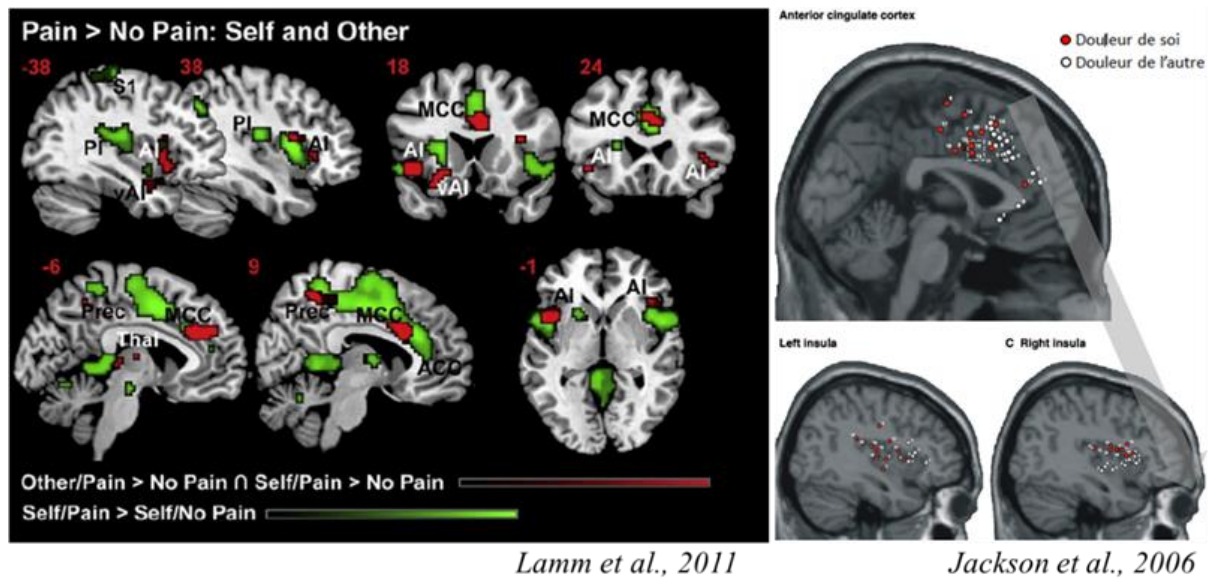


Figure 2.3. Douleur de soi et d'autrui : zone de chevauchements. A) (À gauche) Méta-analyse de Lamm et al., 2011, permettant de visualiser les zones de chevauchement entre les aires cérébrales impliquées lors de la douleur (en vert) et lors de l'empathie pour la douleur (en rouge). B) (A droite) De la même façon, Jackson et al., 2006 font la synthèse de plusieurs études montrant des activations concomitantes dans l'insula et le cortex cingulaire antérieur.

La perception ou l'imagination de la douleur d'autrui passe donc par des réseaux neuronaux **communs** à ceux de la douleur (Fig. 2.3). Une partie des aires cérébrales impliquées dans la douleur sont activées dans l'empathie : les aires (Ia et CCA) à caractère émotionnel et attentionnel plus que les aires sensorielles (Jackson et al., 2006b; Singer et al., 2004). Ces résultats d'imagerie supportent la notion de représentation mentale de la douleur, pour comprendre celle d'autrui. En utilisant le phénomène d'analgésie placebo et un antagoniste opioïdérique, Rütgen et coll en 2015 ont apporté des preuves confirmant que l'empathie pour la douleur implique des réponses cérébrales et des neurotransmetteurs identiques à ceux engagés dans l'expérience directe de la douleur (Rütgen et al., 2015). Cela signifie que notre capacité à percevoir la douleur de l'autre se base en partie sur l'activation des représentations mentales de notre propre douleur (soi), les deux partageant des substrats neuronaux communs (Jackson et al., 2006b).

Bien que les travaux cités précédemment illustrent les **zones de chevauchement** entre douleur de soi et empathie, ils démontrent aussi l'activation de **réseaux neuronaux distincts**. Une méta-analyse réalisée par Lamm et coll (2011) a permis de les distinguer, en comparant les activations liées à l'imagination ou à l'observation de la douleur (Fig. 2.4.A; Lamm et al., 2011). Observer des représentations de la douleur physique d'autrui (Fig. 2.4.C) entraîne des réponses dans le cortex pariétal inférieur (CPI), le gyrus frontal inférieur (GFI), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et dorsomédial.

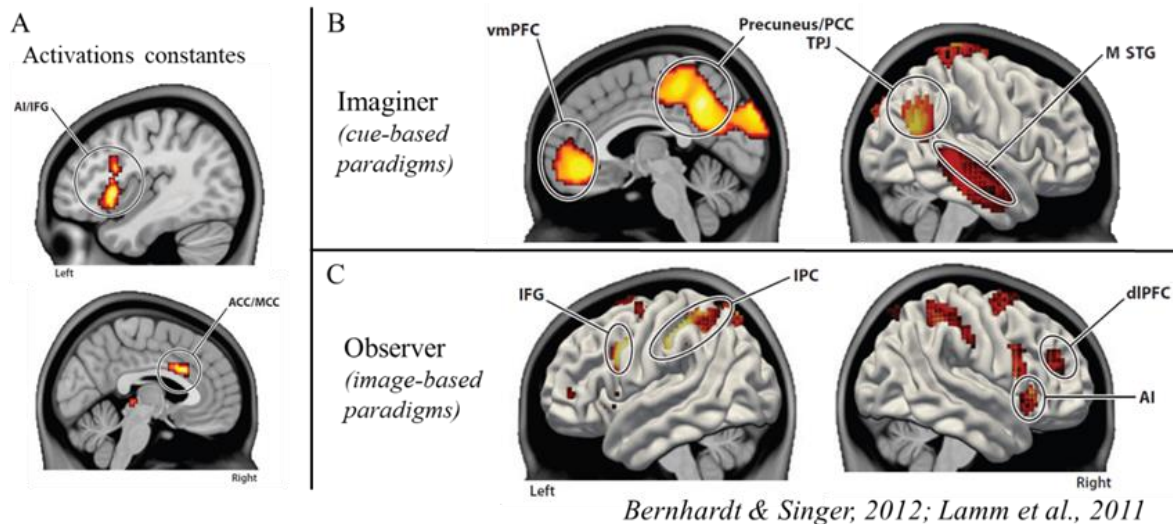


Figure 2.4. *Empathie pour la douleur et mise en jeu des réseaux spécifiques.* Résultats issus de la méta-analyse de Lamm et al., 2011. A) Activations constantes et robustes dans les différentes études. B) Réseau d'aires cérébrales mis en jeu lors de l'imagination de la douleur de l'autre et impliquées dans le mécanisme de théorie de l'esprit : cortex préfrontal ventro-médian (CPFvm), le cortex temporal supérieur (CTS), la jonction temporo-pariétal (JTP) et la partie du Précuneus/cortex cingulaire postérieur (Prec/CCP). C) Réseaux impliqués dans les mécanismes de résonance corporelle directe : le cortex pariétal inférieur (CPI), le gyrus frontal inférieur (GFI), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC).

Ces aires sont impliquées dans la représentation en miroir des expressions émotionnelles (GFI) et motrices (CPI), une résonance corporelle donnant la possibilité de se représenter et de comprendre la douleur de l'autre (Keysers and Gazzola, 2007; Rizzolatti and Craighero, 2004). Le fait d'imaginer la douleur de l'autre (Fig. 2.4.B) provoque des réponses au niveau du cortex préfrontal ventro-médian (CPFvm), le cortex temporal supérieur (CTS), la jonction temporo-pariétal (JTP) et la zone du cortex cingulaire postérieur/ Précuneus (CCP/Prec). L'activation de ces aires participe généralement aux processus de prise de perspective (Bruneau et al., 2012; Lin et al., 2015; Mahy et al., 2014; Schurz et al., 2014; Van Overwalle and Baetens, 2009). Elles sont aussi associées aux mécanismes de référence au soi et à la distinction avec autrui (Buckner and Carroll, 2007; Northoff et al., 2006; Ochsner et al., 2005). L'empathie se fonde sur cette distinction de soi et autrui (Preston, de waal, 2002, 2008). En 2006, une étude de Jackson et coll a testé la différence entre imaginer quelqu'un ou soi-même dans une situation douloureuse (Jackson et al., 2006a). Cette étude montre qu'adopter le point de vue d'autrui active préférentiellement le Prec/CCP et la JTP, alors qu'imaginer sa propre douleur active l'OP, le CCA et l'Ia. Chez les humains, le Prec/CCP, la JTP et le cortex préfrontal ventro médian (CPFvm) (Zaki et al., 2007) aident à distinguer les actions de soi et celles produites par l'autre (Decety and Grèzes, 2006; Ruby and Decety, 2001). Le CCP/Prec joue aussi un rôle majeur pour intégrer les suggestions d'autrui, par exemple lors de l'hypnose (Rainville et al., 1999).

Comment des patients possédant une insensibilité congénitale à la douleur (ICD) n'ayant jamais vécu l'expérience de la douleur arrivent à se représenter la souffrance de l'autre ? Dans l'IRM, les patients ICD étaient autant capables que les sujets sains d'évaluer la douleur et recrutaient un réseau cortical similaire (Danziger, 2006; Danziger et al., 2009). Comparativement, les patients ont cependant coté plus faiblement la douleur. L'activation du CCA, et de la jonction occipito-temporale était diminuée, ce qui pourrait refléter l'incapacité des ICD à engendrer une résonance sensorielle avec la douleur d'autrui. En résumé, les patients ICD ont la capacité de comprendre la douleur d'autrui mais l'absence d'expérience préalable empêche les mécanismes de résonance spontanée. Ces patients compensent ce déficit par une empathie plus cognitive, tirant des indices de la situation grâce à l'apprentissage et à une réflexion mentale.

Enfin, on peut avoir de l'empathie dans bien d'autres circonstances que la douleur, aussi bien négatives que positives, activant l'Ia et le CCA. La réponse cérébrale est facilement modulée en fonction du contexte (Fan and Han, 2008; Gu and Han, 2007), des expériences personnelles (Cheng et al., 2007), des croyances, et du rapport affectif entretenu avec la personne souffrante (Han et al., 2009; Singer et al., 2006; de Vignemont and Singer, 2006). L'ocytocine est un neuropeptide intervenant dans les relations avec les autres (Patin et al., 2017) en réduisant le stress et en augmentant les réponses empathiques d'aides (Smith et al., 2014).

Conclusion

Du seul fait d'observer la situation d'autrui, les humains activent automatiquement une partie des substrats neuronaux impliqués lorsqu'ils sont dans la même situation (Preston et al., 2007). Cette représentation mentale permet de se mettre à la place de la personne de manière spontanée et ainsi de comprendre sa douleur. Elle permet d'interagir avec la personne en souffrance et de lui fournir une aide active pour la réduire. Ce phénomène est d'autant plus sollicité et utilisé dans la cadre de la pratique médicale. La suite de cette partie s'intéressera au comportement empathique et à son effet sur la douleur.

3. Rôle de l'empathie dans l'environnement médical

W. McDougall (1908) « *Le ciment qui soude toutes les sociétés animales rend harmonieuse les actions de tous les membres d'un groupe et leur permet de récolter certains bénéfices...* ».

Ces dernières années de nombreux travaux se sont intéressés aux mécanismes de l'empathie, permettant de mieux comprendre ses bases neurobiologiques, principalement dans le cas de la douleur. Cependant, la plupart de ces recherches se sont concentrées sur la personne empathisante et très peu se sont intéressées à l'impact qu'a l'empathie sur la personne qui la reçoit (i.e. l'empathie vécue à la troisième personne). Il est couramment considéré que l'empathie est une bonne chose et qu'elle a un effet positif sur autrui. Elle est essentielle dans les interactions avec les autres et particulièrement dans le cadre médical où elle est à la base de la relation médecin-patient. Cette compétence guide les attitudes du soignant et la mise en place du traitement. Une pléthore de travaux et d'observations ont souligné le rôle important de l'empathie dans la médecine. Dans cette dernière partie introductive, nous présenterons brièvement les caractéristiques de cette compétence dans l'environnement clinique. Puis, nous ferons une synthèse des études qui supportent l'hypothèse selon laquelle l'empathie aurait un effet bénéfique sur la douleur et un comportement opposé, la non-empathie, serait délétère.

La place de l'empathie dans la pratique médicale

Notre capacité à détecter, comprendre et **réagir** à l'état de l'autre est un aspect fondamental des interactions avec autrui. L'empathie est reconnue comme une caractéristique professionnelle importante des personnels soignants permettant d'établir une relation thérapeutique efficace (Blatt et al., 2010; Mercer and Reynolds, 2002; Newton, 2013; Tait, 2008). Elle tient une place prééminente dans l'éducation médicale (Pedersen, 2010) et joue un rôle crucial dans certaines pratiques centrées sur la relation comme la psychiatrie ou la psychologie clinique. Dans son aspect comportemental, elle est globalement vue comme la compétence à confirmer et à **communiquer** au patient que son état (pathologie, douleur, etc.) a été compris et donc, de ce fait, reconnu. Le patient est en attente vis-à-vis de l'aptitude du médecin à exprimer de la compassion et à lui apporter des soins pour améliorer son bien-être (Fig. 3.1). L'empathie a de nombreux avantages en clinique et, correctement engagée, elle peut influencer positivement la santé du patient (voir pour revue (Decety and Fotopoulou, 2015; Post et al., 2014; Roche and Harmon, 2017). La médecine dite narrative permet d'accentuer la place de l'empathie dans la pratique médicale (Charon R, 2001). Cependant les réserves empathiques du soignant sont aussi limitées, l'exposition répétée à la douleur dans un environnement

stressant peut provoquer une fatigue compassionnelle (Figley, 2002; Gleichgerrcht and Decety, 2014). Pour se prémunir de ces conséquences délétères, les soignants ont l'habitude de modérer leur réponse empathique (Decety et al., 2010), leur permettant de prendre du recul sur la situation et être objectif médicalement (Fernando and Consedine, 2017; Hadjistavropoulos et al., 2011; Newton, 2013).

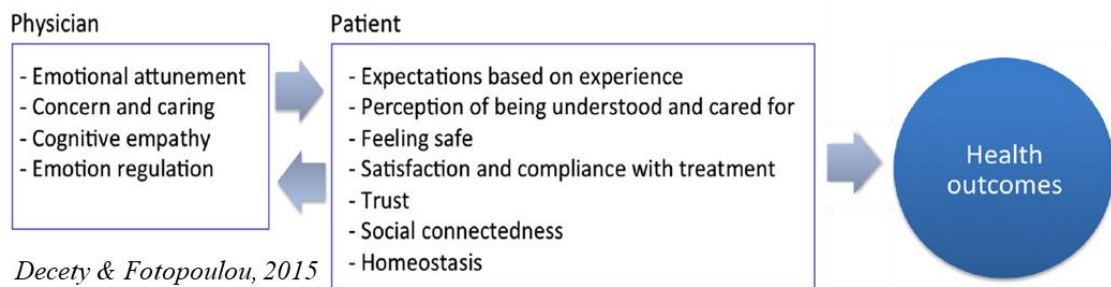


Figure 3.1. Effet de l'empathie dans la pratique médicale. Relation médecin-patient. Le médecin intègre et répond à son état, ce qui correspond à l'attente du patient qui se sent compris et soigné. Cette relation sécurisante pour le patient aboutit à de meilleurs résultats thérapeutiques (Decety & Fotopoulou, 2015).

Dans la littérature, la réponse empathique du personnel soignant est associée à des améliorations de la satisfaction des patients, de l'adhésion au traitement et quelque fois à de meilleurs résultats thérapeutiques (Hojat et al., 2011). Dans le cas des patients avec de douleurs chroniques, percevoir l'empathie du soignant peut avoir des bénéfices (Abbott Moore, 2010; Banja, 2008). L'un des facteurs importants est la validation ou la reconnaissance de l'état douloureux de la personne (Edmond and Keefe, 2015). Le concept de validation correspond à un processus au cours duquel une personne communique à un individu sa compréhension de ses ressentis ainsi que de leurs légitimités. L'application de cette méthode réduit certains affect négatifs comme le stress ou l'anxiété (Linton et al., 2012; Vangronsveld and Linton, 2012). Les patients avec des douleurs chroniques pensent souvent que les autres ne comprennent pas leur douleur et ne la considèrent pas comme elle devrait l'être (Kool et al., 2009). Communiquer l'inverse pourrait changer leurs comportements et, potentiellement leurs expériences douloureuses.

Modulation de la perception douloureuse par les facteurs liés au contexte

La douleur est une expérience faisant intervenir des processus sensoriel, affectif, attentionnel, moteur, etc. De nombreux facteurs peuvent la moduler et sont maintenant couramment utilisés en clinique pour soulager les patients tels que l'attention/distraction (Peyron et al., 1999; Valet et al., 2004), la suggestion hypnotique (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 1999), la méditation (Adler-Neal and Zeidan, 2017; Zou et al., 2016), la

neurostimulation (Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Pommier et al., 2016), les placebos (Wager and Atlas, 2015) ou encore le contexte en général (Carlino and Benedetti, 2016). Balint représentait le contexte entre le patient et la thérapie comme « *l'atmosphère générale enveloppant le traitement* » (Balint, 1955). De manière globale, les éléments cognitifs, émotionnels et sensoriels appartenant au contexte entourant l'expérience douloureuse peuvent concourir à la moduler. Des éléments externes tels que les caractéristiques du traitement, l'interaction avec le docteur, ... mais aussi des éléments internes au patient comme ses croyances personnelles, ses attentes... peuvent impacter son ressenti douloureux (Fig. 3.2).

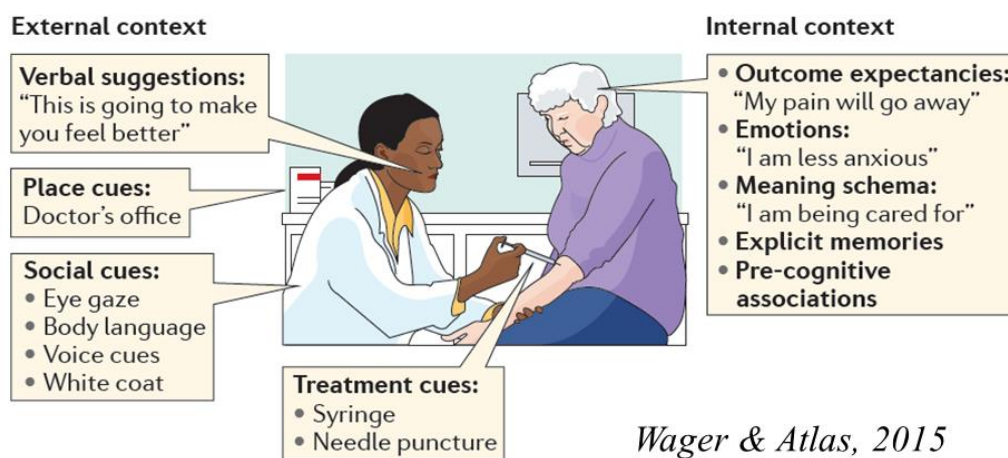


Figure 3.2. *Éléments du contexte entourant un traitement médical.* L'environnement clinique contient un grand nombre d'éléments perçus par le cerveau du patient et pouvant influencer son ressenti. Cela comporte des éléments externes : traitement et attitude du personnel soignant (suggestions verbales, présence, etc.). Des éléments internes au sujet (croyance, attentes, etc.). Le rôle de ces éléments a été étudié dans les cas des placebos et nocebos (Wager & Atlas, 2015).

Le rôle du contexte sur la perception douloureuse a bien été étudié en utilisant les effets des placebos et des nocebos comme support (Carlino and Benedetti, 2016; Wager and Atlas, 2015). En revanche, très peu de travaux se sont intéressés à la modulation de la douleur provoquée par l'empathie d'autrui, malgré l'ensemble d'arguments et d'observations cliniques en sa faveur (Oh, 1991; Sohn, 2003; Stevenson, 2002). Les études expérimentales qui se rapprochent le plus de cette problématique sont celles s'intéressant à la modulation de la douleur par le support social (pour revue voir (Krahé et al., 2013)). Elles manipulent une grande variété de facteurs interpersonnels incluant la présence physique d'un individu (Brown et al., 2003; Vervoort et al., 2008), des interactions verbales structurées ou non (Chambers et al., 2002; Jackson et al., 2005b), des interactions non-verbales comme tenir la main de la personne (Coan et al., 2013; Goldstein et al., 2017; Master et al., 2009; Younger et al., 2010). La présence d'un individu fournissant un support actif à un sujet recevant des stimuli nociceptifs réduit les scores

de douleur par rapport à une condition où il se retrouve seul (Brown et al., 2003). Ces travaux ont été réalisés chez des sujets sains et quelques-uns chez des patients douloureux chroniques (López-Martínez et al., 2008; Montoya et al., 2004). De manière générale les interactions verbales avec une valeur positive et un support émotionnel actif peuvent réduire la cotation douloureuse (Kikusui et al., 2006; Leonard et al., 2006). À l'inverse, les interactions verbales non-structurées, émotionnellement négatives ou ambiguës augmentent la douleur (Krahé et al., 2013). L'exclusion sociale entraîne de la souffrance et une douleur dite morale (Eisenberger and Lieberman, 2004). Les résultats de ces études restent cependant divergents, quelque études suggérant que percevoir l'empathie de son(sa) conjoint(e) peut augmenter le ressenti douloureux plutôt que de le réduire (Hurter et al., 2014; Sambo et al., 2010). Le point intéressant relevé dans ces travaux est que l'effet du comportement d'autrui (positif ou non) semble être modéré par les caractéristiques de l'individu, tel que son style d'attachement (Hurter et al., 2014; Sambo et al., 2010) et son degré de dramatisation (catastrophizing) face à la douleur (Sullivan et al., 2004). En effet, les individus avec un style d'attachement insécurisant ont tendance à moins percevoir l'aide des autres (Collins and Feeney, 2004), et en retirent donc un bénéfice limité dans une situation douloureuse. Il sera donc intéressant de tenir compte de ces aspects pour étudier les réponses individuelles aux feedbacks empathiques d'autrui.

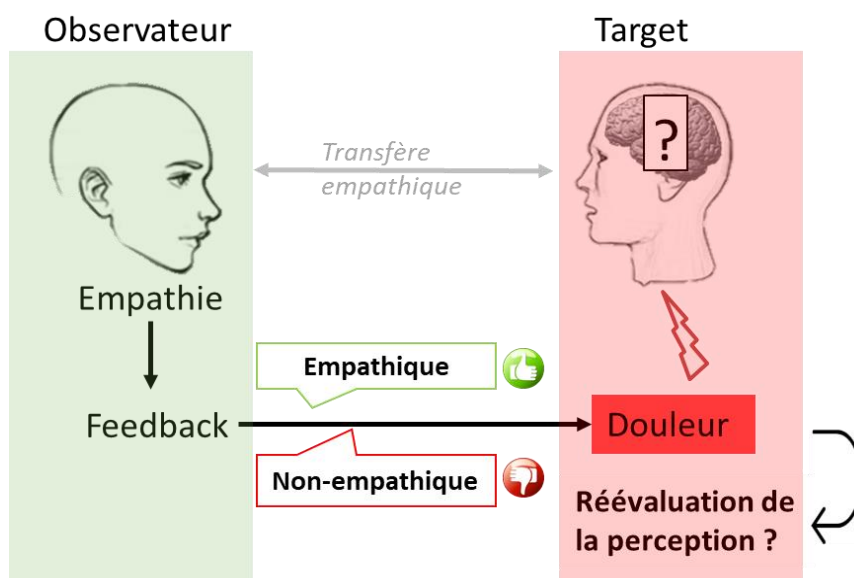


Figure 3.3. Représentation des hypothèses de l'influence de l'empathie sur la perception douloureuse. Le feedback empathique d'un observateur (ou dans notre cas des expérimentateurs) peut modifier positivement le ressenti douloureux du sujet recevant les stimulations douloureuses. À l'opposé un feedback non-empathique aurait l'effet inverse et exacerberait la perception douloureuse. Dans une série d'expériences, nous avons testé ces hypothèses et cherché les bases neuronales de cette réévaluation de la douleur.

Conclusion & objectifs

L'ensemble de ces arguments (Krahé et al., 2013), les modèles théoriques sur la communication de la douleur (Edmond and Keefe, 2015; Hadjistavropoulos et al., 2011; Vangronsveld and Linton, 2012) et les observations comportementales (Oh, 1991; Sohn, 2003; Stevenson, 2002) laissent supposer qu'un comportement empathique ou non-empathique influencerait le ressenti douloureux. Il est intuitivement accepté qu'un comportement empathique d'écoute et de compréhension de la douleur de l'autre permettrait de la soulager, tandis qu'à l'inverse l'absence d'écoute, un comportement non-empathique l'augmenterait (Fig. 3.3). Cette notion fait partie intégrante de la formation médicale des personnels soignants, dans le but de réduire les sensations douloureuses des patients. A l'heure actuelle, aucune étude n'a permis de valider ou d'invalider directement ces hypothèses. L'étude expérimentale de cette problématique est l'objectif principal de cette thèse. Les travaux présentés ont été menés en comportementales (Partie I) et en imagerie fonctionnelle (Partie II). La manipulation expérimentale que nous proposons ici est nouvelle et a pour objectif d'approcher ce qui se passe réellement dans l'environnement des soignants et d'opposer en même temps un contexte positif avec son équivalent négatif. Le but est d'approcher ce qui peut réellement se passer dans les services hospitaliers, où les soignants parlent entre eux des problèmes du patient. L'expression « feedback empathique » utilisé dans cette thèse fait référence à cette situation, dans les limites de l'expérience. En l'absence d'étude précédente testant cet effet, les expériences ont été réalisées sur des sujets sains avec des stimulations nociceptives aiguës, afin de poser un premier cadre standardisé (chapitre 1). Les caractéristiques individuelles, tel que le style d'attachement pourrait influencer l'effet de l'empathie ou de la non-empathie délivré par autrui. L'étude de cette relation a été abordée en développant un questionnaire dédié, visant à mesurer l'attachement entre un sujet et le personnel soignant (chapitre 3 et étude complémentaire 2). Nous avons fait l'hypothèse que les feedbacks empathiques seraient les plus efficaces chez des individus avec un style d'attachement sécurisant ou anxieux. En absence de références dans la littérature, il était difficile d'avoir des *a priori* sur les régions corticales impliquées dans l'effet des feedbacks empathiques sur la douleur. Les techniques d'analyse d'imagerie utilisées ont donc été progressives pour décrire globalement le mécanisme et ensuite le préciser (chapitre 4, 5 et 6). Enfin, en parallèle de ces études, nous avons analysé les réponses végétatives à la douleur et aux feedbacks empathiques pour évaluer si les changements comportementaux étaient répercutés au niveau physiologique (chapitre 2).

II. RÉSULTATS

La présentation des résultats est organisée en deux parties, comprenant chacune 3 chapitre. La première concerne le développement des outils et les résultats de l'expérience en psychophysique. La deuxième partie présente les résultats des données d'imagerie (IRMf).

Partie psychophysique : Étude de l'effet du feedback empathique d'autrui sur les réponses subjectives et physiologiques à la douleur de sujets sains

Le premier chapitre concerne le développement de la manipulation expérimentale et les résultats de psychophysique. Un deuxième chapitre présente les résultats sur l'analyse des réponses végétatives cardiaques à la douleur et aux feedbacks empathiques d'autrui. Le dernier chapitre détaille l'adaptation et la validation en français d'un questionnaire visant à mesurer l'attachement.

Chapitre 1 : Comment l'empathie d'autrui influence-t-elle ma douleur ? Effet d'un support empathique ou non-empathique durant un test de douleur

Résumé

But de l'étude

Dans le milieu médical, il est intuitivement accepté qu'un contexte empathique diminuerait la perception douloureuse des patients et qu'à l'inverse un contexte non-empathique l'augmenterait. Pourtant, l'effet d'un feedback empathique explicite en provenance d'autrui n'a encore jamais été testé. L'objectif de cette première étude est de valider la construction d'une manipulation expérimentale permettant de mimer à l'aide de scénarios audio des situations d'empathie et de non-empathie proche de la réalité clinique. Par la suite, l'effet de ces situations sur les réponses subjectives et physiologiques à la douleur de sujets sains a été testé.

Méthodes

Un dispositif expérimental à l'aide de scénarios audio a été élaboré en collaboration avec des acteurs professionnels, ceci dans l'optique de faire entendre aux sujets les commentaires des expérimentateurs à propos de la manière dont ils considèrent la douleur des sujets. Trois situations opposées se succèdent : une condition « neutre » puis deux conditions empathique et non-empathique, randomisées. Les niveaux d'empathie et de crédibilité des commentaires ont été validés sur un groupe de 40 sujets (*étude 1*). Par la suite (*étude 2*), 30 autres sujets sains naïfs ont participé à une expérience douloureuse durant laquelle ils pouvaient entendre de façon involontaire les conversations empathiques et non-empathiques. Les stimulations thermiques nociceptives délivrées étaient d'intensité constante. La cotation douloureuse subjective des sujets (VAS) ainsi que leur rythme cardiaque ont été relevés en continu.

Résultats

Les commentaires empathiques permettent de réduire significativement l'intensité de douleur perçue par les sujets par rapport aux commentaires neutres et non-empathiques, qui eux n'ont pas d'effet sur la cotation. En revanche, de manière dissociée, la condition non-empathique entraîne une augmentation de la réactivité cardiaque.

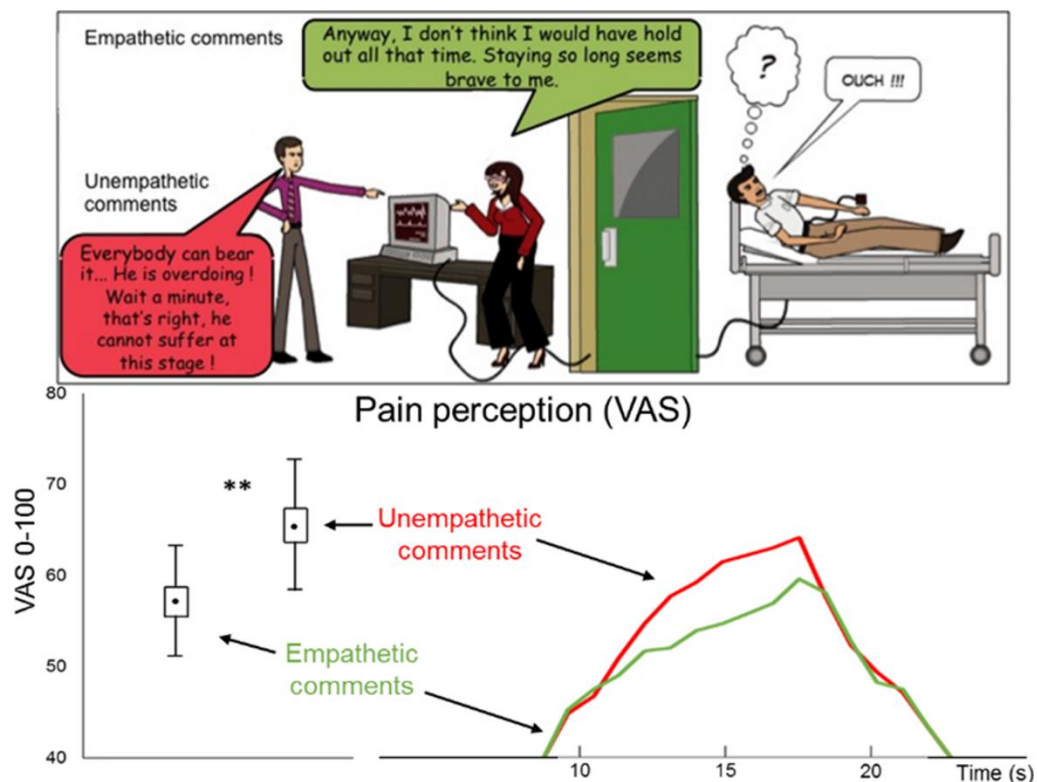
Conclusion de l'étude

Ces résultats montrent qu'un feedback empathique venant d'autrui peut influencer positivement le ressenti douloureux de manière plus robuste que les remarques négatives. Ces dernières peuvent entraîner un sentiment de colère et du stress qui antagoniseraient leurs effets sur la douleur et expliqueraient les variations inter-individuelles. La dissociation entre fréquence cardiaque et perception douloureuse suggère que les modulations de la cotation par le feedback d'autrui seraient liées à des contrôles cognitifs de haut niveau.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Neuroscience* (EJN).


Fauchon, C., Faillenot, I., Perrin, A.M., Borg, C., Pichot, V., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2017). Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neurosci*.

Les scénarios de l'expérience sont disponibles en version française et anglaise en **annexe I**.



Graphical abstract: It is commonly assumed that receiving empathetic feedback from others can reduce pain, but this postulate has received little experimental support so far. Here we provide experimental evidence that an empathetic context can significantly decrease the subjective perception of pain intensity as compared to a neutral or an unempathetic environment. Pain stimulations and unempathetic comments induced an increase in cardiac activity.

Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test

C. Fauchon,¹  I. Faillenot,^{1,2} A. M. Perrin,^{2,3} C. Borg,^{2,3} V. Pichot,⁴ F. Chouchou,¹ L. Garcia-Larrea¹ and R. Peyron^{1,2}

¹Central Integration of Pain (NeuroPain), Inserm U1028, UCB Lyon1, UJM, Saint-Etienne, France ²Department of Neurology & Pain Center, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France ³Laboratory EMC (EA3082), University Lyon 2, Lyon-Bron, France

⁴Department of Clinical and Exercise Physiology, EA SNA-EPIS, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

Keywords: contextual modulation, heart rate variability, social feedback, thermal pain

Abstract

The physiological and behavioural effects of empathy for other's pain have been widely investigated, while the opposite situation, i.e. the influence on one's pain of empathetic feedback from others, remains largely unexplored. Here, we assessed whether and how empathetic and unempathetic comments from observers modulate pain and associated vegetative reactions. In Study 1, conversations between observers of a pain study were recorded by professional actors. Comments were prepared to be perceived as empathetic, unempathetic or neutral, and were validated in 40 subjects. In a subsequent pain experiment (Study 2), changes in subjective pain and heart rate were investigated in 30 naïve participants who could overhear the empathetic or unempathetic conversations pre-recorded in study 1. Subjective pain was significantly attenuated when hearing empathetic comments, as compared to both unempathetic and neutral conditions, while unempathetic comments failed to significantly modulate pain. Heart rate increased when hearing unempathetic remarks and when receiving pain stimuli, but heart acceleration to nociceptive stimulation was not correlated with pain ratings. These results suggest that empathetic feedback from observers has a positive influence on pain appraisal and that this effect may surpass the negative effect of unempathetic remarks. Negative remarks can either trigger feelings of guilt or induce irritation/anger, with antagonistic effects on pain that might explain inter-individual variation. As in basal conditions heart rate and pain perception are positively correlated, their dissociation here suggests that changes in subjective pain were linked to a cognitive bias rather than changes in sensory input.

Introduction

Empathetic skills hold an important role in interactions between individuals and are at the core of caring relationships. Although different definitions of empathy have been proposed, three broad classes collect a general

agreement in the literature. They include (i) mentalizing: cognitive capacity to take the perspective of the other person; (ii) experience sharing: ability to share another's internal states and (iii) empathic concern: the power to express prosocial or altruistic behaviour to improve targets' experiences (Batson, 1991; Davis, 1996; Preston & De Waal, 2002; Decety & Jackson, 2006; Singer, 2006; Lamm *et al.*, 2007; Zaki & Ochsner, 2012; Giummarra *et al.*, 2015). Over the last decade, the physiology of human empathy for pain has been widely investigated, highlighting the neural systems supporting cognitive and affective empathy at the level of an individual observing a pain scene. Overall, the conclusions of these studies suggest that seeing someone in pain activates a network of brain regions similar, but not identical, to that activated during self-exposition to a painful stimulus (Singer, 2004; Botvinick *et al.*, 2005; Jackson *et al.*, 2005; Saarela *et al.*, 2006; Danziger *et al.*, 2009; Mathur *et al.*, 2010;

Correspondence: C. Fauchon, Faculté de Médecine J.Lisfranc, Inserm U1028, Intégration Centrale de la Douleur, 10 rue de la Marandière, F-42 270 Saint-Etienne Cedex 2, France.
E-mail: camille.fauchon@inserm.fr

Received 3 May 2017, revised 12 July 2017, accepted 1

August 2017 Edited by John Foxe

Reviewers: Fabio Godinho, Hospital Santa Marcelina, Brazil; Miklos Antal, University of Debrecen, Hungary; and Gabriele Biella, Institute of Molecular Bioimaging and Physiology, Italy.

The associated peer review process communications can be found in the online version of this article.

Lamm *et al.*, 2011; Gu *et al.*, 2012; Yao *et al.*, 2016). Neural activities recorded in empathy-driving experiments are modulated by the context (Gu & Han, 2007; Fan & Han, 2008), as well as by personal experiences (Cheng *et al.*, 2007; Decety *et al.*, 2010), and affective links with the person who suffers, including perceived fairness or group affiliation (Singer *et al.*, 2006; Han *et al.*, 2009).

In contrast to such extensive sets of data on first-person empathy, the reciprocal situation, namely the impact that empathetic support from observers may have on the person in pain, has received little attention so far. Anecdotal reports suggest that the empathetic or unempathetic behaviour of caregivers can change their patients' pain (Oh, 1991; Stevenson, 2002; Sohn, 2003); it is therefore an intuitive hypothesis that perceiving empathetic or sympathetic comments from an observer might alleviate pain, whereas receiving unempathetic or negative comments might enhance pain. Such intuitive notions are in accordance with theoretical models on pain communication (Vangronsveld & Linton, 2012; Edmond & Keefe, 2015). This message is routinely delivered to caregivers during their professional education, with the aim not only to minimize pain sensations, anxiety and stress in patients (for instance in hospital 'rounds'), but also to build an effective therapeutic relationship (Tait, 2008; Newton, 2013; Decety & Fotopoulou, 2015; Roche & Harmon, 2017). Divergent data have also been reported, however, and a recent experiment addressing this issue suggested that perceiving empathy from a partner might enhance pain, rather than decrease it (Hurter *et al.*, 2014).

In this series of experiments, we investigated the influence of perceived empathetic or unempathetic feedback upon the pain responses of participants in a pain experiment. To this aim, subjects were placed in positive or negative situations where observers expressed different degrees of understanding of their pain. The experimental manipulation tried to create a context close to 'ecological' situations where caregivers talk together about the patient's pain (as in hospital rounds). In a first study, we developed and validated a set of simulated conversations between two individuals who express different levels of empathic understanding about the participants in a pain experiment. Conversations were calibrated and validated to ensure reliable expression of positive, negative or neutral comments relative to the subject receiving painful stimuli. Then, the second sample of healthy participants received painful thermal stimuli while overhearing such conversations, and their influence in the participants' pain ratings and autonomic reactions was assessed in real time.

Subjects and methods

Participants

After obtaining written informed consent, 40 young healthy volunteers (23.2 ± 8.2 years, 20 women) participated in Study 1 (validation of scripts) and 30 different subjects (28.4 ± 7.7 years; 21 women) were included in Study 2 (main pain modulation experiment). The study was approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, Sud-Est 1, Lyon France) and was in agreement with the Declaration of Helsinki. Participants to Study 2 were excluded if they had any known cardiac, neurological, psychiatric, chronic pain or mood disorders. All subjects were right-handed, and none had significant depression or anxiety symptoms

according to common screening questionnaires [State Trait Anxiety Inventory (STAI): (Spielberger *et al.*, 1970); Beck Depression Inventory 13-Items (BDI-13): (Beck *et al.*, 1988), French version]. Subjects were recruited by local announcements at and around the hospital and University of Saint-Etienne (France); all of them were of Caucasian ethnic background and had similar cultural levels.

Materials and experimental procedure

Audio scenarios were built with the aim to manipulate the degree of empathetic support received by the participants. The term 'empathetic feedback' was considered here to describe the degree with which the observer made comments expressing understanding of the subjects' pain. The aim of the experimental manipulation was to create a context close to the hospital situation where caregivers talk to each other about a patient. Scenarios consisted of simulated conversations between experimenters, who commented on the attitude of the participants while they were enduring nociceptive thermal stimuli. Scenarios included three different sets of comments, labelled 'neutral' (N), 'empathetic' (E) and 'unempathetic' (U).

Study 1 (Development of scenario settings)

To ensure credibility, both the writing and recording of scenarios were performed by two groups of professional actors in collaboration with medical staff, researchers and psychologists working in a pain centre. Actors played the roles of investigators observing a volunteer during a pain experiment. To avoid any possible gender effect (Aslaksen *et al.*, 2007), the conversation was always between a man and a woman. Scenarios were written to have three parts of 20 min each, corresponding to the three experimental conditions (N, E and U). Our aim was to create a general 'atmosphere' closer to the clinical reality rather than introducing acute emotional events, as preliminary work showed that acute emotional loads rendered the experiment less credible. Each condition was made of 10–15 exchanges of 10–40 s, interleaved with silences and background noise. In what follows, the term 'verbal stimuli' will refer to these short pieces of verbal exchanges containing one or two sentences. To balance the contents of conditions, meaningful key words, expressions and sentences were in equivalent number.

Every exchange between experimenters was validated in 40 naïve volunteers, different from those participating in the main experiments. Scenarios were divided chronologically to make sense, each exchange of interest (total of 77) being separated from the following with a beep. Volunteers were asked to listen the audio-taped scenarios and score, for each statement, (i) the level of empathetic valence (scores -10 totally unempathetic to +10 maximal empathy) and (ii) the level of credibility (from 1 not realistic to 4 very realistic). Only those exchanges receiving the highest valence scores of credibility were selected for Study 2. (For a complete description of the scenarios, see Supporting Information).

As a same couple of actors simulating alternatively an empathetic and an unempathetic conversation would not have been credible, scenarios introduced a switch between two couples of actors, one being empathetic and the other being unempathetic. The presentation order of the conditions was counterbalanced ('N-E-U' or 'N-U-E'), but

the first conversation heard was always a 'neutral' one, to avoid carry-over effects from the other conditions (see Fig. 1A). The neutral condition introduced the experiment and made the participants realize that they were overhearing a conversation between observers. Gradually, the conversations came to discuss about the experiment, the volunteers and their pain, but to keep the neutrality, keywords and sentences were exactly balanced between empathetic and unempathetic stands. The net result was validated as 'neutral' by the participants in the first experiment and allowed easy and credible transitions to clear empathetic or unempathetic conversations.

Study 2 (Pain experiment)

Thirty volunteers sat comfortably in semi-reclined position and were informed that they participated to a collection of normative data on a new nociceptive stimulator. To improve interaction between subject and investigators, the 'pseudo-experimenters' who realized the test were identified visually by the participants just before starting the experiment, but without verbal communication to

ensure credibility. This element reinforced the experimental manipulation attributing one voice (comments) to one real person. During this pre-experimental phase, nociceptive thresholds to heat stimuli were also determined by the methods of limits. Noxious stimuli were delivered through a 30 X 30 mm contact probe (TSA II Neuro-sensory analyser; Medoc Ltd., Advanced Medical System, Israel) on the back of the left hand. Basal temperature, set at 32 °C, rose to individual pain threshold with a slope of 1 °C/s. Subjects had to move a cursor (coVAS) to indicate the subjective pain level. This measure was repeated five times. The target temperature to be used in the main experiments (14 s including 4 s of ascending and descending ramps) was adjusted, individually, by steps of 0.3 °C, to correspond to a stable pain perception rated around 60/100 by the participant (Fig. 1B). The procedure of threshold tracking was repeated until this goal was achieved. The mean temperature of stimulation for the 26 participants was 47.4 ± 0.6 °C.

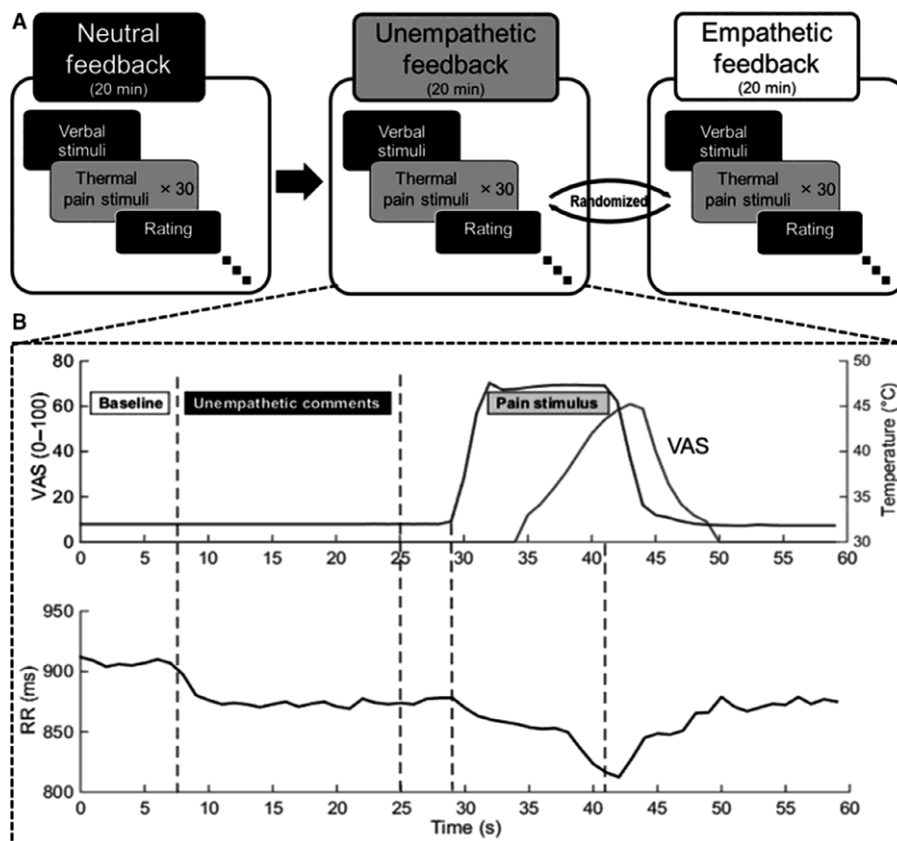


Fig. 1. Schematic representation of the procedures during the main experiment (Study 2). (A) Each audio condition with 'neutral', empathetic and unempathetic comments (audio feedbacks) lasted for 20 min and included the delivery of 30 painful stimuli at constant intensity during the silence interval between verbal stimuli. The order of empathetic and unempathetic conditions was counterbalanced. (B) Example of pain quotation and heart rate responses in one subject during a negative verbal comment and a thermal nociceptive stimulation: visual analog scale (VAS) scoring and RR intervals (RR) as a function of time (x-axis).

During the test, participants received three series of 30 thermal noxious stimuli at target temperature. Each experimental condition started with some verbal exchange to ensure the credibility and transition between situations. Verbal stimuli (experimenter's conversations) were delivered via high-quality speakers (MSP5 STUDIO; Yamaha) with a pseudo-randomized inter-stimulus interval (ISIa, mean = 67.3 ± 10.6 s, range 45–90 s). One to three painful stimuli were inserted inside this ISIa, always during the silent periods between two verbal comments (with N, E or U content). It was checked that there was no overlap between auditory and pain stimuli and that the time between the end of a noxious stimulus and the onset of the subsequent verbal comment was also variable (5–20 s). The inter-stimuli intervals between two stimulus modalities were systematically longer than 5 s to disentangle the specific contribution of audio comments and pain stimuli on cardiac responses. To avoid any anticipatory bias related to pain presentation, the interval between noxious stimuli (ISIp) was pseudo-randomized (23.6 ± 11.2 s, range 10–95 s). Sets of noxious stimuli were programmed in advance using TSA II software (Win TSA 5.35), as a function of audio scenario order and target temperature. A trigger was emitted when the scenario started to provide a robust synchronization between both type of stimuli (verbal and pain).

The pre-recorded experimenters' comments were broadcasted via high-quality speakers (MSP5 STUDIO; Yamaha) in the room next door, where the real investigators entered after installation of the volunteer. The separating door was kept partly open in such a way that, during the whole experiment, volunteers could 'inadvertently' overhear the conversations and attribute them to the staff. The whole experiment lasted for 1 h.

At the end of the experimental session, each volunteer was asked to fulfil a questionnaire derived from the 'standard satisfaction questionnaire' distributed to patients after medical care in our hospital and validated internally by Saint-Etienne hospital authorities (North hospital CHU, St-Etienne, France). This questionnaire was not given to recover specific variables but rather to engage a relationship of confidence with participants and collect their first global feeling after the experience (free self-report). After this, each participant responded to a set of standardized questions, namely 'How (pleasant/unpleasant) was your session?'; 'Did you hear comments from the staff during the experiment?'; 'if yes: What did they say?'; 'Did you feel any particular attitude towards you in the experimenters' conversation?'; 'How empathetic/sympathetic do you believe the experimenters were?' In addition, the participants were invited to report sentences that they had reminded, if any. At the end of the debriefing, the aim of the study was revealed.

Measures and data processing

Pain measures: VAS monitoring

Volunteers rated continuously their pain intensity by moving a cursor on an electronic visual analog scale (VAS: CoVAS system; Medoc Ltd., Advanced Medical System, Israel) between 0 (no pain) and 100 (worst imaginable pain) with their free right hand. A curve

indicating pain intensity as a function of time was obtained. From this curve, and for each thermal stimulus, the peak values of pain scores (VAS) were assessed. The latency period between VAS peak and onset of noxious stimulus was also computed.

Cardiac reactivity

The time interval between heart beats (RR intervals) was analysed continuously. The analysis of RR intervals variations was used to assess autonomic changes linked to either the noxious stimulation or the verbal stimuli (Fig. 1B). ECG was recorded continuously with an electrocardiographic MAC5000® acquisition system (Marquette Medical System, USA) in a laptop (inspiron2200®; Dell, USA), using an acquisition software developed under Matlab® R2014 software (MathWorks, Naticks, MA, USA). Four electrodes were used and positioned at the extremity of the limbs: one by hand and by foot. Peak-to-peak analysis of the ECG signal was performed to detect the R wave of QRS complex. RR intervals (RR) detection was performed on the continuous ECG signal sampled at 500 Hz. Each QRS complex was visually validated, and cubic spline interpolation was used to correct artefacts and ectopic beats (Pichot *et al.*, 2016). To synchronize ECG and thermal noxious stimuli, three digital triggers (indicating the onset of temperature increase, the onset and the end of the plateau) were sent to the ECG recording system and stored along with ECG data. Beat-to-beat RR intervals were analysed over a period of 10 heart beats pre-stimulation to 30 heart beats after the onset of thermal stimuli. RR intervals changes to noxious stimuli were computed as the difference between the average of 5 RR immediately before the onset of noxious stimuli (pre-stimulus baseline) and the average of 5 post-stimulation RR centred on the 12th post-stimulation QRS complex (see Fig. 1B), which corresponds in our subjects to the common delay for RR changes to occur following a noxious stimulus at the group level. Secondly, RR intervals were also analysed to assess cardiac changes due to verbal stimuli on the mean RR during the verbal exchanges in each condition (Fig. 1B).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed both at the group level on VAS ratings and RR interval measures. Values are expressed as mean \pm SEM. Differences were considered as significant when $P < 0.05$, after appropriate Greenhouse–Geisser (ANOVA) and Tukey (post hoc) corrections. Statistics were performed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Statistics 20 Inc, Chicago, IL, USA).

Pain ratings (VAS and latency) and RR intervals in the periods of verbal stimuli were submitted to a two-way, mixed design analysis of variance (ANOVA) with experimental conditions (N, E and U) as within factor, and the order of conditions ('N-E-U' or 'N-U-E') as between factor.

RR intervals in the periods preceding and following the onset of nociceptive stimuli were submitted to a three-way, mixed design analysis of variance (ANOVA) with experimental conditions and stimulation (pre- vs. post-

stimulus) as within factors, and the order of conditions as between factor.

Possible correlations between changes in pain ratings vs. changes in RR intervals values for in empathetic or unempathetic situations (relative to neutral condition) were assessed using Spearman correlation coefficients at the group level.

Individually, subjects were considered as 'responders' to positive comments (=empathetic feedback) or negative (=unempathetic) comments compared to the neutral condition (baseline), if their effect sizes in these conditions were beyond the confidence interval (99%) around that effect size at the group level. Effect sizes were corrected for dependence between means using Morris & DeShon's (2002) equation 8. The aim was to determine the proportion of participants responding with a significant change in pain reports to context modulations.

Results

Study 1: Design and validation of scenarios

The empathetic valences attributed by participants to the three different types of comments (N, E and U) were statistically different ($F_{2,39} = 356.5$; $P < 0.001$). Post hoc comparisons showed that empathetic and unempathetic verbal exchanges received, respectively, the highest and lowest valences [$+3.3 \pm 1.63$ vs. -4.9 ± 2.5 ; ($P < 0.001$)], whereas the neutral stimuli were rated around zero (-0.8 ± 1.8). The verbal exchanges selected for study 2 were only those receiving the highest scores for credibility (higher or equal to 3 on a 1–4 credibility scale).

Study 2: Pain and cardiac reactivity during empathetic and unempathetic feedbacks

Four of the 30 participants recruited for study 2 were excluded from the analyses, because they either did not believe in the scenario (considered the comments as not credible) or identified that the comments were broadcasted. Adherence to the scenario was obtained in the other 26 subjects, who correctly heard the conversations, believed in the staging, perceived the switch between the two couples of observers and distinguished the empathetic and unempathetic conditions as revealed by interviews in the post-experimental phase (see Subjects and methods).

Perceived empathy, pain ratings and cardiac autonomic variables

Effects of empathetic/unempathetic condition on pain ratings

VAS ratings varied significantly according to conditions (Fig. 2, $F_{2,24} = 6.72$; $P = 0.006$) with no significant effect of order ($F_{1,24} = 3.73$; $P = 0.07$), nor condition*order interaction ($F_{2,24} = 3.06$; $P = 0.07$). Post hoc (Tukey) tests showed that pain ratings decreased significantly in the empathetic condition as compared to both the neutral ($P = 0.027$) and the unempathetic ($P < 0.001$) settings. No significant difference was revealed between neutral and unempathetic conditions ($P = 0.67$).

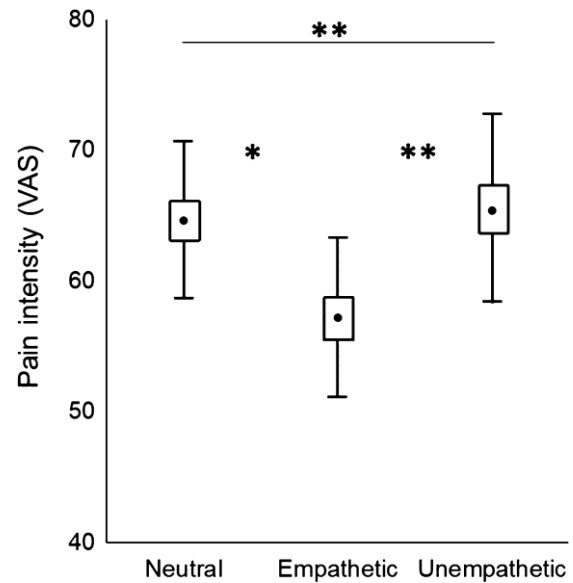


Fig. 2. Comparison of subjective pain perception [visual analog scale (VAS)] between the three experimental conditions (neutral, empathetic and unempathetic). The error bars represented the confidence interval at 99%, and the line indicated that VAS varied significantly according to conditions (ANOVA). Mean (\pm SEM) of VAS ratings (y-axis) decreased significantly in the empathetic condition as compared to the two others at the group level, while mean ratings in the unempathetic and neutral conditions did not differ. (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

The latency from stimulus onset to VAS peak was not significantly influenced by conditions ($F_{2,24} = 2.59$; $P = 0.09$) with no significant effect of order ($F_{1,24} = 0.24$; $P = 0.63$), nor interaction ($F_{2,24} = 0.25$; $P = 0.77$).

On individual assessment, a significant effect of positive/negative contexts on VAS pain ratings was observed in 16/26 subjects (62%). Forty-six percent (12/26) decreased their pain in the empathetic condition; 23% (6/26) increased their pain in the unempathetic condition and two subjects in both of them as compared to neutral condition.

Empathetic/unempathetic conditions and cardiac responses to pain

Following noxious stimuli, RR intervals decreased significantly relative to the pre-stimulation periods ($F_{1,24} = 15.29$; $P < 0.001$). No significant interaction between condition and noxious stimuli was observed ($F_{2,24} = 1.92$; $P = 0.16$), thus indicating that pain-related phasic decrease of RR intervals was not contingent on the experimental condition. There was no effect of order ($F_{1,24} = 0.08$; $P = 0.77$; see Fig. 3B).

The latency from noxious stimulus onset to the peak of RR interval changes was not significantly influenced by conditions ($F_{2,24} = 1.81$; $P = 0.17$) with no significant effect of order ($F_{1,24} = 0.65$; $P = 0.43$), nor interaction ($F_{2,24} = 0.4$; $P = 0.32$).

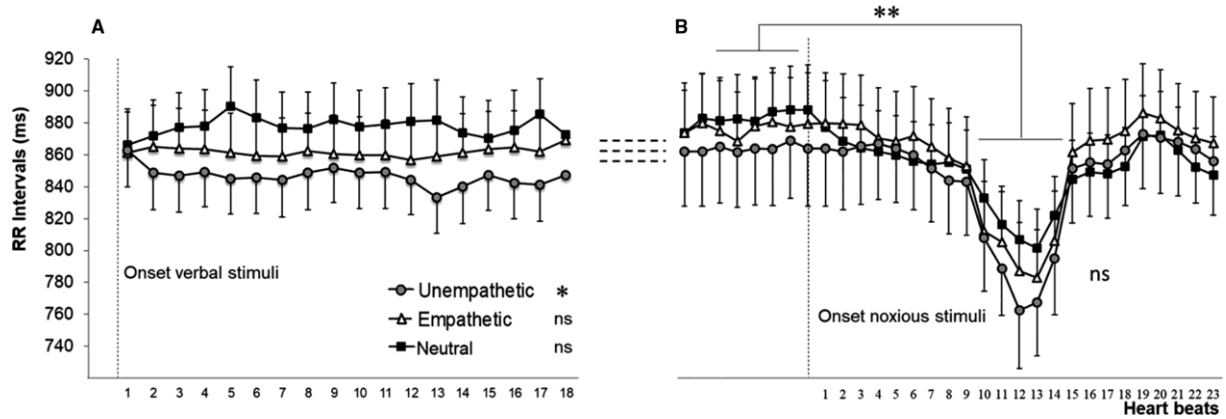


Fig. 3. Comparisons of RR intervals (ms) between experimental conditions before and after verbal and noxious stimuli. (A) RR intervals decreased significantly, indicating an increase in heart rate, exclusively when hearing unempathetic verbal stimuli as compared to neutral and empathetic comments. (B) A further, phasic decrease in RR intervals occurred on the 12th post-stimulation heart beats (9–15 s) after each nociceptive stimulation, with the same magnitude whatever the condition (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ or ns: non-significant).

Effect of audio dialogues on RR intervals

The content of verbal stimuli had a direct impact on RR intervals ($F_{2,24}=8.3$; $P = 0.003$). This effect corresponded to a reduction of RR interval during the unempathetic dialogues as compared to both the neutral (Tukey; $P = 0.010$) and empathetic ($P = 0.042$) conditions (Fig. 3A). No significant difference between neutral and empathetic conditions was detected ($P = 0.15$), and there was no effect of order ($F_{1,24} = 0.27$; $P = 0.61$).

Correlation analysis

Spearman correlation coefficient did not show any significant relation between changes in pain ratings and changes in RR intervals (all conditions pooled; $r = 0.1$; $P = 0.32$) (for a representative example of individual RR changes see Fig. 4).

Discussion

The main finding of this study is that receiving empathetic feedback from observers, under the form of positive and sympathetic comments, was strong enough to reduce significantly the perceived intensity of experimental pain, as compared to both neutral and unempathetic comments. This is consistent with common feelings and anecdotal messages given to caregivers during their professional education, even though this prediction had received, to the best of our knowledge, little experimental confirmation so far.

Although the behavioural effects described were statistically robust, it is noteworthy that almost one-third of the sample remained insensitive to the manipulation. This underscores the intrinsic inter-individual variability of subjects' response to any psychological challenge, and the importance of analysing results not only in terms of grouped data, but also, and especially, in terms of number of 'responders'. In our case, 62% of the sample was influenced by at least one type of comment (positive or negative). Half of our sample responded to empathy decreasing pain ratings, and almost one-third responded to negative comments by enhancing pain ratings (see Results section, study 2).

Perceived empathetic feelings and pain perception

Subjective pain perception has been shown to be enhanced by the observation of other persons in pain (Godinho *et al.*, 2006, 2012; Loggia *et al.*, 2008; Giummarra *et al.*, 2015). Interestingly, the reverse is generally not true, and decrease of experimental pain when confronted to pleasant contexts has rarely been described, except in the case of erotic pictures in male subjects (de Wied & Verbaten, 2001). In the present experiment a robust decrease of pain reports was obtained when the subjects detected that observers were sensitive to and showed understanding of their pain. Thus, receiving positive feedback appears as a more powerful tool than observing (or imagining) pleasant situations to decrease subjective pain perceptions. These results may have clinical implications for pain patients who might benefit from such support from caregivers or accompanying people. In patients with chronic pain and fibromyalgia, the subjective perception of social support through the presence of others has been shown to be associated with a decrease in subjective pain (Montoya *et al.*, 2004; López-Martínez *et al.*, 2008), and social interaction with the treating clinician can influence placebo-related pain relief (Rosén *et al.*, 2016). These results are consistent with studies on validating/invalidating pain communication, where subjects receiving comments that 'validate' their feelings during a stressful test report less negative affect (worry, frustration, etc.) than subjects receiving invalidating comments (Linton *et al.*, 2012; Vangronsveld & Linton, 2012; Edmond & Keefe, 2015). These studies, however, found consistent changes in affect but not in pain intensity. In the same vein, it has been reported that the presence of an individual providing active emotional support can reduce experimental pain (Brown *et al.*, 2003; and see Krahé *et al.*, 2013 for review) and that the feeling of being safe, understood and cared entails reduction of clinical pain (Kulik & Mahler, 1989; King *et al.*, 1993; Hodnett *et al.*, 2015). Contrary to the present work, however, these previous studies did not contrast such positive feelings with their negative counterparts.

While our results are in agreement with educational programmes and theories highlighting the pain-relieving

power of positive feedback (Vannotti, 2002; Decety & Fotopoulou, 2015), they are in conflict with a recent report suggesting that perceived empathy from a close partner increased, rather than decreased acute pain ratings during a cold pressor test (Hurter *et al.*, 2014). Such discrepancy is important, as it pinpoints that differences in contextual factors, notably their 'ecologic validity', can drastically change or even reverse the experimental output. While in Hurter *et al.* (2014) the empathetic context was suggested by the visual presentation of a number (2 or 8) reflecting the 'empathy rating' of the romantic partner, in the present study empathetic and unempathetic comments were explicit, verbally presented as conversations in a natural setting and came from unfamiliar persons. Also, participants in our experiment were ignorant of the aim of the study but simply overheard a conversation, whereas in Hurter *et al.* (2014) they were aware that they participated in a pain-empathy experiment. All these differences may underlie dissimilarities in the final output and should be taken into account when designing future studies.

Unempathetic comments and pain reports

While empathetic remarks triggered pain changes in half of the participants, modulation of pain reports during the unempathetic condition occurred in only a rough third of them and did not reach significance relative to 'neutral' dialogues. This was somewhat contrary to our predictions and at first glance may appear inconsistent with other situations where negative, more than positive contexts, modulated the perception of pain intensity. Seeing pictures with negative emotional content was more powerful to modulate pain than seeing pictures with positive emotional content (Wunsch *et al.*, 2003; Godinho *et al.*, 2006, 2012). A high inter-subject variability in the appraisal of unempathetic feedback might partly explain such divergence, as negative comments can be seen as more ambiguous than positive ones. Indeed, depending on the

listener's personality, a negative comment on one's attitude can trigger either a feeling of worthlessness, guilt and self-reproach (which are generally pro-algetic), or on the contrary elicit fear, anger or irritation – i.e. emotions that rather entail analgesia (Janssen *et al.*, 2001; Rhudy & Meagher, 2001, 2003; Wiech & Tracey, 2009). Support for such an enhanced variability in the response to unempathetic relative to empathetic comments comes from the debriefing session at the end of the experiment (see Subjects and methods), where only 27% of subjects (7/26) considered unempathetic comments as deleterious or injurious, whereas empathetic comments were unanimously (100%) interpreted as positive or at the very least neutral. The possibility of an asymmetry between the negative and positive intrinsic value of unempathetic and empathetic comments also exists, however, and is discussed as a limitation below.

Effect on autonomic cardiac responses

In our subjects, cardiac reactivity was influenced phasically not only by each pain stimulus, but also, and independently, by the negative comments from the experimenters (see Figs. 3 and 4). This is consistent with the well-known autonomic responses elicited by aversive events, which in our case included both negative emotions and pain (Ekman *et al.*, 1983; Levenson, 1992; Cacioppo, 2010; Chouchou *et al.*, 2011; Koenig *et al.*, 2014). The phasic heart reaction to noxious heat was not correlated with pain ratings and remained identical in empathetic and unempathetic contexts when compared against a baseline just before the heat stimulus. All in all, there appears to exist a cumulative effect on RR during the unempathetic session, whereby the heart rate phasic increase to noxious heat was superimposed on a level of heart rate that was tonically increased due to the listening to the negative comments (Fig. 3).

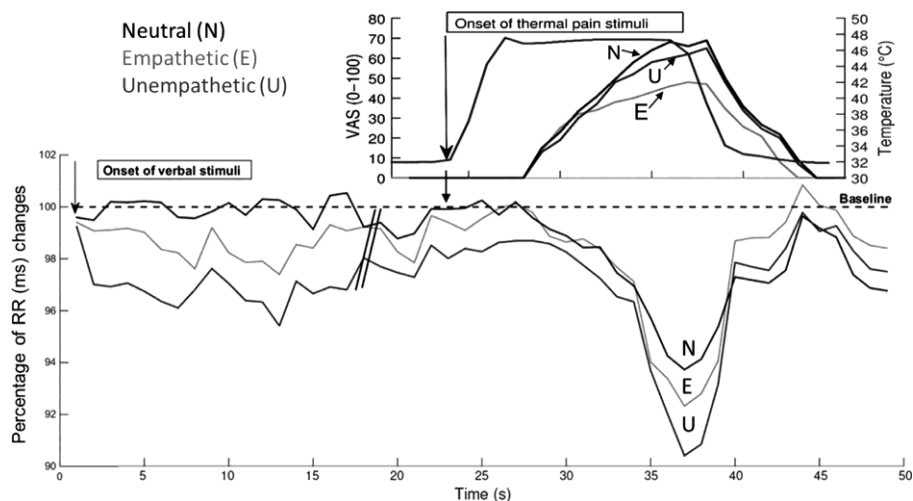


Fig. 4. Evolution of RR intervals, stimulus temperature and pain reports in a representative subject, during the 3 conditions as a function of time (s). Please note maximal decrease of RR intervals while listening to unempathetic remarks, and the decrease in pain ratings to stimuli delivered while hearing empathetic comments.

Limitations of the study

The study has a number of limitations which should be underscored. Some of the participants responded only to the empathetic or unempathetic feedback, some of them to both, and 10 subjects remained insensitive to the observers' comments. Our study does not allow investigating further the possible reasons of this variability, which possibly reflects individual personality differences not tagged by our debriefing session. Although the reaction to pleasant or unpleasant comments while suffering pain may be transcultural (Park *et al.*, 2017), our results may not be directly extrapolated to populations with very different sociocultural or ethnic backgrounds. Also, our psychophysical approach did not allow investigating the brain activity concomitants underlying changes in subjective pain perception, and this clearly deserves further investigation using concomitant EEG and/or fMRI recordings.

It appeared from our pilot experiments that restricting the experimenters' discussions to empathic or unempathetic comments exclusively was detrimental to credibility. To increase 'subjective veracity' of the scenarios, and in accordance with neuropsychologists and professional actors, short filling sentences were therefore introduced, with contents outside the empathic field (e.g. a chicken recipe, comments on a birthday party or the loss of a phone). Although necessary to ensure credibility and sustain attention, these sentences could also have an impact on the subjective appraisal of the situation, and be a source of stress, anxiety, etc., and may have participated to increase the inter-individual variance. In addition, introduction of such sentences may have decreased the contrast between neutral and unempathetic sentences and partly lower the effect of these. While we do acknowledge this potential source of bias, the search for a credible context was privileged as our primary goal, and a number of other psychophysiological reasons putatively explaining the lower effect of unempathetic talks exist and are discussed in the sections above.

Lastly, although our study aimed at addressing the issue of relationships between patients and caregivers, the experimental setting itself involved exclusively normal volunteers. Our results cannot therefore provide a full model of patient – caregivers interactions, which put into play many other aspects such as facial expressions, expectations in therapies, familiarity, posture and behaviour that were all absent in our experiments.

Caution should be applied when extrapolating the findings of this work to clinical populations. Experimental pain does not have the emotional significance and lifestyle implications that accompany clinical pain (Edens & Gil, 1995). The motivational and affective aspects of pain experience are much more relevant in the case of chronic pain, as patients with persistent pain have high expectations about caregivers' behaviour. The disease and clinical context create complex psychological states which may influence the perception of others' empathetic feedback and can modulate the effect of pain. In addition, the experimental setting described here can hardly be transposed to patients for obvious ethical reasons which prevent the deliberate use of unempathetic comments in

clinical settings. Notwithstanding the above, we believe that our findings may be relevant on physiological and preventive grounds but also for the global management of pain patients. Our approach contrasting positive and negative appreciations is novel and can set the path for further, more sophisticated experiments, including combination with functional imaging.

In conclusion, the present results showed that for a constant painful stimulation, empathetic feedback had a strong power to decrease acute pain reports, which in our subjects was far more potent than the ability of unempathetic comments to enhance pain intensity. Increased cardiac reactivity, on the contrary, was mainly associated with exposition to negative comments and was dissociated from pain perception. The lesser capacity of unempathetic feedback to modulate pain probably indicates that negative comments triggered different internal states, all associated with increased heart rate, but that could be either pro-nociceptive (e.g. self-reproach) or anti-nociceptive (e.g. anger or irritation).

Supporting Information

Additional supporting information can be found in the online version of this article: Data S1. Audio script of the neutral, unempathetic and empathetic versions.

Acknowledgements

We would like to thank Pr. P. Jackson for his expert advice on the experimental manipulation. The study was made possible thanks to funding from Institut UPSA de la douleur, Novartis France, a logistic support from the Labex COR- TEX (ANR-11-LABX-0042, ANR-11-IDEX-0007) and a PhD grant from the Academic Research Community (ARC-2) of Region Rhône-Alpes, France.

Conflict of interests

Authors do not have any conflict of interest for the study presented here.

Author contributions

Camille Fauchon prepared, recorded and analysed all the experiments and prepared the manuscript. Céline Borg and Anne-Marie Perrin participated in balancing the emotional aspects of the scenarios. Florian Chouchou and Vincent Pichot incorporated the device recording autonomic nervous system and contributed to perform the analysis of heart rate. Isabelle Faillenot, Luis Garcia-Larrea and Roland Peyron revised the manuscript and contributed to writing and statistical aspects. All the authors read and approved the paper.

Data accessibility

Scenarios are available in French and English languages in supplementary data. On request of editorial staff or reviewers, in case of acceptance of the manuscript, sufficient data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository.

References

Aslaksen, P.M., Myrbakk, I.N., Høifødt, R.S. & Flaten, M.A. (2007) The effect of experimenter gender on

- autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain*, 129, 260–268.
- Batson, C.D. 1991. *The Altruism Question: Toward Social-Psychological Answer*. Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Beck, A.T., Steer, R. & Garbin, M. (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.*, 8, 77–100.
- Botvinick, M., Jha, A.P., Bylsma, L.M., Fabian, S.A., Solomon, P.E. & Prkachin, K.M. (2005) Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage*, 25, 312–319.
- Brown, J.L., Sheffield, D., Leary, M.R. & Robinson, M.E. (2003) Social support and experimental pain. *Psychosom. Med.*, 65, 276–283.
- Cacioppo, J.T., Berntson, G.G., Larsen, J.T., Poehlmann, K.M. & Ito, T.A. (2000). The psychophysiology of emotion. In Lewis, R.J. & Haviland-Jones, J.M. (Eds), *The handbook of Emotions*, 2nd edn. Guilford, New York, pp. 173–191.
- Cheng, Y., Lin, C.-P., Liu, H.-L., Hsu, Y.-Y., Lim, K.-E., Hung, D. & Decety, J. (2007) Expertise modulates the perception of pain in others. *Curr. Biol.*, 17, 1708–1713.
- Chouchou, F., Pichot, V., Perchet, C., Legrain, V., Garcia-Larrea, L., Roche, F. & Bastuji, H. (2011) Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur. J. Pain*, 15, 554–560.
- Danziger, N., Faillenot, I. & Peyron, R. (2009) Can we share a pain we never felt? Neural correlates of empathy in patients with congenital insensitivity to pain. *Neuron*, 61, 203–212.
- Davis, M.H. 1996. *Empathy: A Social Psychological Approach*. Westview Press, Madison WI.
- Decety, J. & Fotopoulou, A. (2015) Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Front. Behav. Neurosci.*, 8, 457.
- Decety, J. & Jackson, P.L. (2006) A social-neuroscience perspective on empathy. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, 15, 54–58.
- Decety, J., Yang, C.-Y. & Cheng, Y. (2010) Physicians down-regulate their pain empathy response: an event-related brain potential study. *NeuroImage*, 50, 1676–1682.
- Edens, J. & Gil, K.M. (1995) Experimental induction of pain: utility in the study of clinical pain. *Behav. Ther.*, 26, 197–216.
- Edmond, S.N. & Keefe, F.J. (2015) Validating pain communication: current state of the science. *Pain*, 156, 215–219.
- Ekman, P., Levenson, R.W. & Friesen, W.V. (1983) Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science*, 221, 1208–1210.
- Fan, Y. & Han, S. (2008) Temporal dynamic of neural mechanisms involved in empathy for pain: an event-related brain potential study. *Neuropsychologia*, 46, 160–173.
- Giummarra, M.J., Fitzgibbon, B.M., Georgiou-Karistianis, N., Beukelman, M., Verdejo-Garcia, A., Blumberg, Z., Chou, M. & Gibson, S.J. (2015) Affective, sensory and empathic sharing of another's pain: the Empathy for Pain Scale. *Eur. J. Pain*, 19, 807–816.
- Godinho, F., Magnin, M., Frot, M., Perchet, C. & Garcia-Larrea, L. (2006) Emotional modulation of pain: is it the sensation or what we recall? *J. Neurosci.*, 26, 11454–11461.
- Godinho, F., Faillenot, I., Perchet, C., Frot, M., Magnin, M. & Garcia-Larrea, L. (2012) How the pain of others enhances our pain: searching the cerebral correlates of “compassional hyperalgesia”: cerebral correlates of CH. *Eur. J. Pain*, 16, 748–759.
- Gu, X. & Han, S. (2007) Attention and reality constraints on the neural processes of empathy for pain. *NeuroImage*, 36, 256–267.
- Gu, X., Gao, Z., Wang, X., Liu, X., Knight, R.T., Hof, P.R. & Fan, J. (2012) Anterior insular cortex is necessary for empathetic pain perception. *Brain*, 135, 2726–2735.
- Han, S., Fan, Y., Xu, X., Qin, J., Wu, B., Wang, X., Aglioti, S.M. & Mao, L. (2009) Empathic neural responses to others' pain are modulated by emotional contexts. *Hum. Brain Mapp.*, 30, 3227–3237.
- Hodnett, E.D., Gates, S., Hofmeyr, G.J. & Sakala, C. (2015) Continuous support for women during childbirth. *Cochrane DB. Syst. Rev.*, 7, CD003766.
- Hurter, S., Paloyelis, Y., Williams, A.C.D.C. & Fotopoulou, A. (2014) Partners' empathy increases pain ratings: effects of perceived empathy and attachment style on pain report and display. *J. Pain*, 15, 934–944.
- Jackson, P.L., Meltzoff, A.N. & Decety, J. (2005) How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage*, 24, 771–779.
- Janssen, S.A., Spinhoven, P. & Brosschot, J.F. (2001) Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *J. Psychosom. Res.*, 51, 479–485.
- King, K.B., Reis, H.T., Porter, L.A. & Norsen, L.H. (1993) Social support and long-term recovery from coronary artery surgery: effects on patients and spouses. *Health Psychol.*, 12, 56–63.
- Koenig, J., Jarczok, M.N., Ellis, R.J., Hillecke, T.K. & Thayer, J.F. (2014) Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review: HRV nociceptive stimulation review. *Eur. J. Pain*, 18, 301–314.
- Krahé, C., Springer, A., Weinman, J.A. & Fotopoulou, A. (2013) The social modulation of pain: others as predictive signals of salience – a systematic review. *Front. Hum. Neurosci.*, 7, 386.
- Kulik, J.A. & Mahler, H.I. (1989) Social support and recovery from surgery. *Health Psychol.*, 8, 221–238.
- Lamm, C., Batson, C.D. & Decety, J. (2007) The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *J. Cogn. Neurosci.*, 19, 42–58.
- Lamm, C., Decety, J. & Singer, T. (2011) Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54, 2492–2502.

- Levenson, R.W. (1992) Autonomic nervous system differences among emotions. *Psychol. Sci.*, 3, 23–27.
- Linton, S.J., Boersma, K., Vangronsveld, K. & Fruzzetti, A. (2012) Painfully reassuring? The effects of validation on emotions and adherence in a pain test: painfully reassuring? The effects of validation on emotions and adherence in a pain test. *Eur. J. Pain*, 16, 592–599.
- Loggia, M.L., Mogil, J.S. & Catherine Bushnell, M. (2008) Empathy hurts: compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception. *Pain*, 136, 168–176.
- López-Martínez, A.E., Esteve-Zarazaga, R. & Ramírez-Maestre, C. (2008) Perceived social support and coping responses are independent variables explaining pain adjustment among chronic pain patients. *J. Pain*, 9, 373–379.
- Mathur, V.A., Harada, T., Lipke, T. & Chiao, J.Y. (2010) Neural basis of extraordinary empathy and altruistic motivation. *NeuroImage*, 51, 1468–1475.
- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H. & Birbaumer, N. (2004) Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.*, 50, 4035–4044.
- Morris, S.B. & DeShon, R.P. (2002) Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol. Methods*, 7, 105–125.
- Newton, B.W. (2013) Walking a fine line: is it possible to remain an empathic physician and have a hardened heart? *Front. Hum. Neurosci.*, 7, 233.
- Oh, V.M. (1991) Magic or medicine? Clinical pharmacological basis of placebo medication. *Ann. Acad. Med. Singap.*, 20, 31–37.
- Park, J., Newman, D., Engstrom, G., Hammar, L.M. & Swall, A. (2017) The moderating and covarying effects of social support and pain intensity on depressive symptomology among racially and ethnically diverse older adults. *Pain Manag.*, 7, 19–32.
- Pichot, V., Roche, F., Celle, S., Barthélémy, J.-C. & Chouchou, F. (2016) HRV analysis: a free software for analyzing cardiac autonomic activity. *Front. Physiol.*, 7, 557.
- Preston, S.D. & De Waal, F. (2002) Empathy: its ultimate and proximate bases. *Behav. Brain Sci.*, 25, 1–20.
- Rhudy, J.L. & Meagher, M.W. (2001) Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *J. Pain*, 2, 57–64.
- Rhudy, J.L. & Meagher, M.W. (2003) Individual differences in the emotional reaction to shock determine whether hypoalgesia is observed. *Pain Med.*, 4, 244–256.
- Roche, J. & Harmon, D. (2017) Exploring the facets of empathy and pain in clinical practice: a review. *Pain Pract.*, <https://doi.org/10.1111/papr.12563>. [Epub ahead of print].
- Rosén, A., Yi, J., Kirsch, I., Kaptchuk, T.J., Ingvar, M. & Jensen, K.B. (2016) Effects of subtle cognitive manipulations on placebo analgesia – an implicit priming study. *Eur. J. Pain*, 21, 594–604.
- Saarela, M.V., Hlushchuk, Y., Williams, A.C.D.C., Schurmann, M., Kalso, E. & Hari, R. (2006) The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another's face. *Cereb. Cortex*, 17, 230–237.
- Singer, T. (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303, 1157–1162.
- Singer, T. (2006) The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci. Biobehav. R.*, 30, 855–863.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J.P., Stephan, K.E., Dolan, R.J. & Frith, C.D. (2006) Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439, 466–469.
- Sohn, W. (2003) Current pain therapy in the doctor's office. *MMW-Fortsch. Medizin*, 145(Suppl. 2), 67–70.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. 1970. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Paolo Alto, CA.
- Stevenson, A.C.T. (2002) Compassion and patient centred care. *Aust. Fam. Physician*, 31, 1103–1106.
- Tait, R.C. (2008) Empathy: necessary for effective pain management? *Curr. Pain Headache R.*, 12, 108–112.
- Vangronsveld, K.L. & Linton, S.J. (2012) The effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect in nurses suffering from low back pain during a semi-structured interview: the effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect. *Eur. J. Pain*, 16, 239–246.
- Vannotti, M. (2002) L'empathie dans la relation médecin – patient. *Cah. Crit. Théor. Fam. Prat. Réseaux*, 29, 213.
- Wiech, K. & Tracey, I. (2009) The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47, 987–994.
- de Wied, M. & Verbaten, M.N. (2001) Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain*, 90, 163–172.
- Wunsch, A., Philippot, P. & Plaghki, L. (2003) Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without participant's awareness. *Pain*, 102, 27–38.
- Yao, S., Becker, B., Geng, Y., Zhao, Z., Xu, X., Zhao, W., Ren, P. & Kendrick, K.M. (2016) Voluntary control of anterior insula and its functional connections is feedback-independent and increases pain empathy. *NeuroImage*, 130, 230–240.
- Zaki, J. & Ochsner, K. (2012) The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nat. Neurosci.*, 15, 675–68

Chapitre 2 : Modulation de la réponse autonome cardiaque à la douleur par le contexte non-empathique

Résumé

But de l'étude

Dans l'étude précédente, nous avons observé que la réactivité cardiaque à la douleur a été modulée par le contexte non-empathique. L'activité cardiaque peut être influencée par de nombreux facteurs, cependant les interactions entre les réponses du système nerveux autonome (SNA) aux stimuli nociceptifs et au contexte ne sont pas clairement comprises. Nous étudions si les feedbacks empathiques peuvent interagir avec les réponses autonomes à la douleur.

Méthodes

La variabilité de l'intervalle RR (RR) a été analysée par une méthode temps-fréquence afin de prédire les activités parasympathiques et sympathiques en réponse aux stimulations thermiques nociceptives et aux commentaires audio des expérimentateurs. Ces réponses ont ensuite été comparées en fonction des trois contextes (conditions) empathiques de l'expérience.

Résultats

Les stimuli nociceptifs induisent une réactivité du système végétatif sympathique, sans induire de changement au niveau du système parasympathique. Nous avons également observé que les commentaires non-empathiques augmentent la réactivité sympathique basale ainsi que la réactivité sympathique à la douleur par rapport aux conditions neutre et empathique.

Conclusion de l'étude

Les réponses autonomes cardiaques à la douleur sont influencées par les feedbacks non-empathiques d'autrui. Ces résultats illustrent une interaction au niveau du contrôle cardiovasculaire entre les processus nociceptifs et ceux liés à l'intégration du contexte. La diminution de perception douloureuse des sujets dans le contexte empathique n'est pas reflétée par les réponses du SNA (chapitre 1). Cette dissociation, déjà reportée dans la littérature, peut être expliquée par cet effet concomitant du contexte et de la douleur sur la réponse végétative cardiaque. Le monitoring des réponses physiologiques a été proposé comme « biomarqueur » pour évaluer la perception douloureuse des patients en clinique, les futures études devront donc tenir compte de l'effet du contexte et en particulier des feedbacks empathiques sur celles-ci.

Ce travail a donné lieu à un manuscrit actuellement en révision.

C. Fauchon, V. Pichot, I. Faillenot, B. Pommier, L. Garcia-Larrea, R. Peyron, F. Chouchou. Contextual modulation of autonomic pain reactivity. Autonomic neuroscience: Basic and Clinical. AUTNEU_2017_180 (In revision for a short communication)

Contextual modulation of autonomic pain reactivity

Running title: Effects of empathetic or unempathetic feedbacks from others on autonomic pain responses.

Abstract

Although modulation of cardiac activity may be influenced by several factors, interaction between autonomic nociceptive responses and the high-level of cortical processes is not clearly understood. Here, we studied whether empathetic or unempathetic contexts could interact with autonomic pain responses. RR intervals variability was used to approach parasympathetic and sympathetic responses to painful thermal stimulations, according to contexts evoked by experimenters' comments. We observed that unempathetic context increased sympathetic reactivity to comments and to painful stimulations without any parasympathetic change. These results show an interaction between context and nociceptive processes in cardiovascular control.

Keywords: Empathetic context; Pain; Autonomic nervous system; Heart rate variability; Wavelet analysis

1. Introduction

Pain is well-known to induce changes in autonomic cardiac controls. RR intervals (RRI) variability analysis, a non-invasive tool for examining cardiac autonomic functions, had showed that this autonomic response is characterized by a decrease in RRI underpinned by sympathetic activation and parasympathetic withdrawal (Koenig et al., 2014). This autonomic reactivity is more important when stimuli are painful than non-painful stimulations (Koenig et al., 2014), is preserved during sleep (Chouchou et al., 2011) and under anesthesia (Martini et al., 2015). Thus, the monitoring of RRI variability was proposed to assess pain perception in clinical settings (Wodey et al., 2003).

However, autonomic reactivity is not specific to pain and a large variety of processes are also accompanied by changes in cardiac activity. Negative emotions (Lane et al., 2009),

attentional overload (Ruscio et al., 2017), or mental stress (Wang et al., 2016) are known to induce deep change in autonomic activity, marked by a decrease in parasympathetic and an increase in sympathetic activities as described in response to painful stimulations. Moreover, these cognitive and emotional processes also interact with pain perception and are a source of pain exacerbation or relief (Tracey and Mantyh, 2007). It is now well established in the studies using placebo models that the context surrounding painful experience influences pain perception itself (Carlino et al., 2014). The context integrates diverse external elements, including an important load of interpersonal interaction but also the conditions under which these interactions are conducted (e.g. friendly or unfriendly interactions).

Among the possible contextual modulations of pain perception, witnessing another person's pain is known to enhance pain perception (Godinho et al., 2006) and activates brain network that overlap with those activated by the acute pain perception (Lamm et al., 2011). Recently, we have shown that empathetic/unempathetic contexts were able to modulate both pain perception and cardiac reactivity (Fauchon et al., 2017). Indeed, unempathetic context raised pain cardiac reactivity, while empathy reduced the pain perception. However, contextual-autonomic changes underpinning this exacerbated cardiac reactivity and their interactions remain unknown. In the present report, we analyzed our data using RRI variability analysis (Fauchon et al., 2017) and studied according to empathetic/unempathetic contexts: 1) basal autonomic activity and 2) autonomic pain responses. We hypothesized that unempathetic context induce an increase in 1) basal cardiac activity, and 2) in cardiac reactivity to painful stimulations underpinned by a sympathetic overactivity and parasympathetic withdrawal.

2. Methods

2.1 Experimental task and stimulation

Twenty-six healthy subjects, all right-handed (27.8 ± 6.3 years; 17 women) were included, in absence of any known cardiac abnormalities, chronic pain, neurological, psychiatric or mood disorders. The study was approved by the local Ethics Committee (CPP, Sud-Est 1, Saint-Etienne, France) and agreed with the Declaration of Helsinki.

In this experiment, subjects were exposed to heat pain stimulations and they could overhear the discussion of two observers who commented their attitude towards pain. The aim was to create two opposite situations where positive or negative empathetic support were provided to participant through observer's conversation. Audio-scenarios were used to manipulate the

degree of empathetic feedback received by the participants. Scenarios included three different sets of comments, labelled ‘Neutral’ (N), ‘Empathetic’ (E) and ‘Unempathetic’ (U) (see Fauchon et al., 2017 for more details).

Two types of stimulations were separately delivered: verbal stimuli (audio comments) and pain stimuli. Between 10 to 15 verbal exchanges were broadcast in each condition (N, E, or U) using high-quality speakers (MSP5 STUDIO®, Yamaha, Japan) and a pseudo-randomized inter-stimulus interval (mean (ISI) = 67.3 s ± 10.6 s). Three series of 30 heat pain stimuli were delivered through a 30 X 30 mm contact probe (TSA II Neuro-sensory analyser®, Medoc Ltd., Israel) on the back of the left hand at a predefined target temperature for 14 s (including 4 s of ascending and descending ramps). A stable pain perception was rated around 60/100 by participants. The interval between pain stimuli was also pseudo-randomized (mean = 23.6 s ± 11.2 s).

2.2 Autonomic cardiac activity

Three-lead EKG signal were recorded, with four electrodes on the extremity of the hands and feet, using lifescope 6® acquisition system (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). The EKG signals were recorded with an electrocardiographic MAC5000® acquisition system (Marquette Medical System, USA) and a multifunction data acquisition unit (National instruments Inc., USA), sampled at 500 Hz.

2.2.1 RR intervals pre-processing

The R waves of the EKG were detected by an automatic algorithm based on wavelet transform, using the free software HRVanalysis (Pichot et al., 2016). Artefacts were corrected with a cubic-spline interpolation and each QRS complex was visually validated before being implemented in the analysis. R-R intervals (RRI) signal was based on consecutive heart beats. To synchronize thermal painful stimuli and EKG, digital triggers were sent to the recording system and stored along with EKG data. For verbal stimuli, the onset of each audio comments on EKG signal was computed from the trigger of pain stimuli and the ISI.

2.2.2 Spectral analysis of RR intervals

RRI variability analysis in response to pain stimulations: wavelet transforms are devoted to study transient modifications in signals (Pichot et al., 1999). This wavelet analysis of the RRI signal enables to follow the time evolution of each frequency contained in the RRI signal, using the mother function *Daubechies 4*. Wavelet analysis was applied on 2.4 Hz re-sampled RRI

signal (Pichot et al., 2016). Fast frequency in RRI signal were gathered in High Frequency power (HF, 0.15 to 0.4 Hz) to assess parasympathetic reactivity, and in Low Frequency power (LF, 0.04 to 0.15 Hz) to assess sympathetic reactivity (Pichot et al., 1999, 2016). Because LF is controlled by both the sympathetic and parasympathetic systems, while HF is only controlled by the parasympathetic system, LF/HF ratio was used to assess relative sympathetic activity (Malliani et al., 1991). Each RRI variability index 20 s before and after stimulations was compared.

RRI variability according to context: The RRI variability indexes obtained from the wavelet transforms also make it possible to study stable states on short periods (Scheer et al., 2010). For this, the average of the RRI variability indexes were averaged over the periods of interest, namely the different periods of audio stimulation (mean verbal stimuli (\pm SD) = 25.4 s (\pm 16.7)) according to experimental conditions.

2.3 Statistical analyses

Statistical analyses were performed with SPSS (SPSS Statistics 20 Inc, Chicago USA). Differences were considered as significant when $p < 0.05$, after appropriate Greenhouse-Geisser (ANOVA) and Bonferroni (post-hoc) corrections. RRI variability indexes in response to pain stimulations were submitted to two-way repeated measure analysis of variance (RM-ANOVA) with time (pre- vs post-stimulus) and conditions (N, E, U) as *within* factor. RRI variability during verbal stimuli were submitted to a one-way RM-ANOVA with experimental conditions (N, E, U) as *within* factor.

3. Results

3.1 RRI variability in response to pain stimulations and its interaction with contexts

Following painful stimulations, HF and LF powers (see Fig. 1) were both not significantly modified as compared to pre-stimulation periods ($F(1,24) = 3.05, p = 0.09$; $F(1,24) = 1.06, p = 0.31$ respectively), with no effect of condition or condition*stimulation interaction (HF: $F(2,24) = 0.32, p = 0.67$; $F(2,24) = 1.12, p = 0.33$; LF: $F(2,24) = 1.08, p = 0.31$; $F(2,24) = 0.54, p = 0.57$).

An effect of noxious stimuli was observed for LF/HF ratio ($F(1,24) = 10.17; p = 0.004$), with a significant effect of conditions ($F(2,24) = 3.92; p = 0.026$), but without condition*time interaction ($F(2,24) = 2.93; p = 0.063$). Post-hoc tests revealed significant increase in LF/HF

ratio in response to painful stimulations only during the unempathetic condition, relative to both other conditions (N: $p = 0.01$; E: $p = 0.04$) (see Fig. 1B).

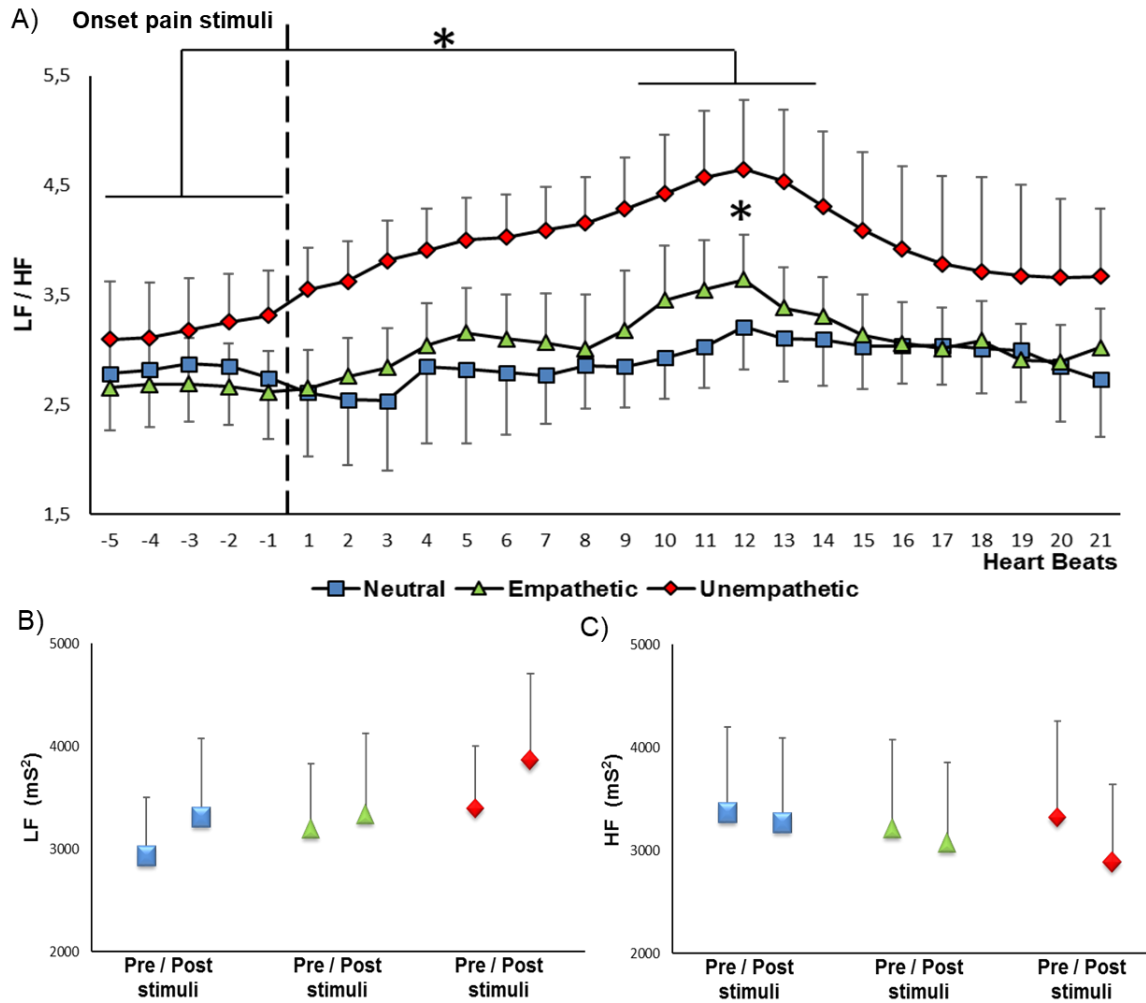


Fig. 1. RR interval variability in response to pain stimuli and its modulation according to the empathetic context. (A) LF/HF ratio, (B) LF (low-frequency) and (C) HF (high-frequency) expressed the difference before and after nociceptive stimulations according to experimental conditions. Nociceptive-induced LF/HF ratio increased which was significantly enhanced during unempathetic condition as compared to the neutral and empathetic condition. * $p < 0.05$, (mean \pm SEM)

3.2 RRI variability according to the empathetic value of comments

During audio comments, we observed that HF power (see Fig. 2) was not changed by experimental conditions ($F(2,24) = 0.23$; $p = 0.98$). However, a main effect of verbal content was observed for LF and LF/HF ratio ($F(2,24) = 6.10$, $p = 0.004$; $F(2,24) = 7.39$, $p = 0.002$). During the unempathetic condition, post-hoc comparisons showed that the LF/HF ratio were enhanced relative to the two other conditions (N: $p = 0.006$ and E: $p = 0.042$), and the LF was enhanced relative to the neutral condition ($p = 0.007$).

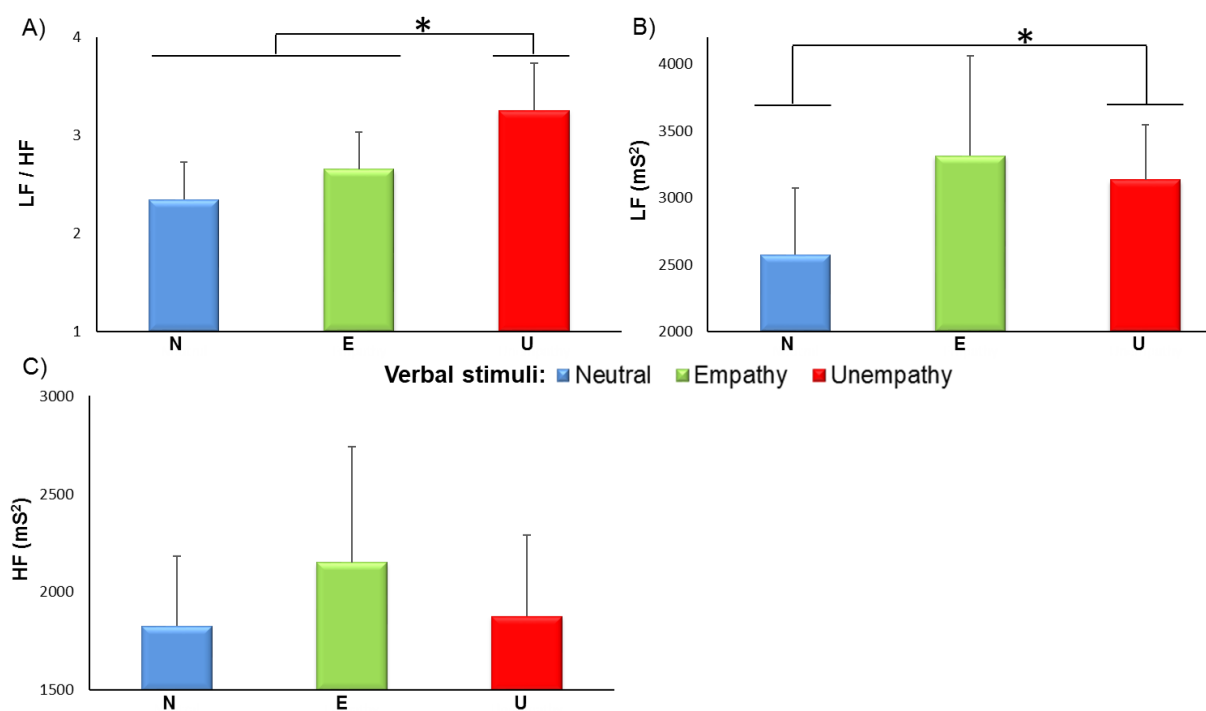


Fig. 2. RR interval variability in response to empathetic comments. Means of (A) LF/HF ratio, (B) LF (low-frequency) and (C) HF (high-frequency) expressed during the three type of audio comments: neutral, empathetic, unempathetic. Unempathetic contents increased significantly LF and LF/HF ratio as compared to the neutral and empathetic condition. * $p < 0.05$, (mean \pm SEM)

4. Discussion

The current report demonstrated that both basal autonomic cardiac activity and the pain autonomic reactivity are modulated by unempathetic context. These results showed that the unempathetic context induced significant autonomic changes by increasing both basal sympathetic activity and pain sympathetic reactivity without any parasympathetic change.

Spontaneous autonomic control of cardiovascular system depends on some loops from cardiorespiratory mechanoreceptors, resulting in a beat-to-beat regulation of blood pressure (Guyenet, 2006). However, this autonomic regulation is also able to incorporate behavioral changes such as sleep (Chouchou and Desseilles, 2014), “*fight or flight*” behaviors such as reactivity to noxious stimulations (Lavigne et al., 2001). Previous studies have described how the autonomic system reacts to acute pain (Koenig et al., 2014). This autonomic pain reactivity mainly involves sympathetic cardiac changes accompanied by withdrawals in parasympathetic activity. In our present work, we mainly observed an increase in LF/HF ratio in response to painful stimulations without any HF changes (Fig. 1). This absence is consistent with other

studies (Burton et al., 2009; Chouchou et al., 2011), however some studies have found that HF differed according to painful and non-painful stimulations (Treister et al., 2012; Koenig et al., 2014). These discrepancies between studies about parasympathetic reactivity to pain could be related to the kinds of stimulations (long vs short stimulations) (Chouchou et al., 2011; Treister et al., 2012), the difference in gender or age (Roche et al., 2012; Tousignant-Laflamme et al., 2005) and to the subject's breathing strategies in response to pain stimulations (Busch et al., 2012). Each of these parameters impacts on the HF power of the RRI variability (Malliani et al., 1991).

However, high-level of cortical processes, such as cognitive and emotional processes are also known to be accompanied by changes in autonomic cardiac activity (Lane et al., 2009; Ruscio et al., 2017; Wang et al., 2016). Bearing this in mind, the main finding of this study is that this sympathetic-dependent cardiac reactivity to painful stimulations could be modulated by contextual changes such as the experimenter's behaviors: unempathetic comments increased both basal sympathetic activity and pain sympathetic reactivity. The listening to negative comments involved a tonic increase in sympathetic activity and exacerbated the phasic sympathetic activity related to pain. On the contrary, empathetic context failed to induce change in autonomic activity.

The mechanisms underlying these sympathetic responses to unempathetic context are still unclear. Emotions with negative valence are more powerful than positive ones to change sympathetic cardiac reactivity (Lane et al., 2009). At last, Wager et al., 2009 also reported an increase in cardiac activity in reaction to a situation of social threat (public speech), mediated by an increase activity in the dorsal pregenual cingulate region. The mechanisms underlying this sympathetic response to unempathetic context are probably complex and interrelated, and according to these previous studies, our unempathetic context can involve anxiety and negative emotions.

In our previous study, we have shown that the subjects' pain perception significantly decreased during empathetic context, but did not change when hearing unempathetic comments (Fauchon et al., 2017). Here, we showed that autonomic cardiac changes were mainly associated to this unempathetic context and thus, did not allow to reflect the intensity of pain perceived by the subjects. This dissociation between pain reports and autonomic responses highlights the difficulties to use autonomic activity to monitor pain perception in clinical conditions (Wodey et al., 2003). This discrepancy between autonomic reactivity and subjective pain perception as a function of the behavior of the nursing staff may explain the lack of

reproducibility of clinical and laboratory studies. The effect of others' attitudes should be considered to design future studies investigating this issue.

In summary, this report suggests that the pain autonomic cardiac reactivity is modulated by high-level of cortical processes, through sympathetic system. These results raise an interaction between context and nociceptive processes in cardiovascular control.

Funding

This work was supported by the Institut UPSA de la douleur; Novartis France; and a logistic support from the Labex CORTEX (ANR-11-LABX-0042, ANR-11-IDEX-0007); and a PhD grant from the Academic Research Community (ARC2) of Region Rhône-Alpes, France.

References

- Burton, A.R., Birznieks, I., Bolton, P.S., Henderson, L.A., Macefield, V.G. (2009). Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle sympathetic nerve activity in human subjects. *J Physiol (Lond)* 587, 183–193.
- Busch, V., Magerl, W., Kern, U., Haas, J., Hajak, G., Eichhammer, P. (2012). The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing--an experimental study. *Pain Med* 13, 215–228.
- Carlino, E., Benedetti, F. (2016). Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*.
- Carlino, E., Frisaldi, E., Benedetti, F. (2014). Pain and the context. *Nature Reviews Rheumatology* 10, 348–355.
- Chouchou, F., Desseilles, M. (2014). Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Front Neurosci* 8, 402.
- Chouchou, F., Pichot, V., Perchet, C., Legrain, V., Garcia-Larrea, L., Roche, F., Bastuji, H. (2011). Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur J Pain* 15, 554–560.
- Fauchon, C., Faillenot, I., Perrin, A.M., Borg, C., Pichot, V., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2017). Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neurosci*.
- Godinho, F., Magnin, M., Frot, M., Perchet, C., Garcia-Larrea, L. (2006). Emotional modulation of pain: is it the sensation or what we recall? *J Neurosci* 26, 11454–11461.
- Guyenet, P.G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7, 335–346.
- Koenig, J., Jarczok, M.N., Ellis, R.J., Hillecke, T.K., Thayer, J.F. (2014). Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. *Eur J Pain* 18, 301–314.
- Lamm, C., Decety, J., Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage* 54, 2492–2502.
- Lane, R.D., McRae, K., Reiman, E.M., Chen, K., Ahern, G.L., Thayer, J.F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* 44, 213–222.

- Lavigne, G.J., Zucconi, M., Castronovo, V., Manzini, C., Veglia, F., Smirne, S., Ferini-Strambi, L. (2001). Heart rate changes during sleep in response to experimental thermal (nociceptive) stimulations in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 112, 532–535.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 482–492.
- Martini, C.H., Boon, M., Broens, S.J.L., Hekkelman, E.F., Oudhoff, L.A., Buddeke, A.W., Dahan, A. (2015). Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 123, 524–534.
- Pichot, V., Gaspoz, J.M., Molliex, S., Antoniadis, A., Busso, T., Roche, F., Costes, F., Quintin, L., Lacour, J.R., Barthélémy, J.C. (1999). Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol* 86, 1081–1091.
- Pichot, V., Roche, F., Celle, S., Barthélémy, J.-C., Chouchou, F. (2016). HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* 7, 557.
- Roche, F., Pépin, J.-L., Achour-Crawford, E., Tamisier, R., Pichot, V., Celle, S., Maudoux, D., Chouchou, F., Ntougou-Assoumou, H.G., Lévy, P., Barthélémy, J.C., PROOF Study Group (2012). At 68 years, unrecognised sleep apnoea is associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Respir J* 40, 649–656.
- Ruscio, D., Bos, A.J., Ciceri, M.R. (2017). Distraction or cognitive overload? Using modulations of the autonomic nervous system to discriminate the possible negative effects of advanced assistance system. *Accid Anal Prev* 103, 105–111.
- Scheer, F.A.J.L., Hu, K., Evoniuk, H., Kelly, E.E., Malhotra, A., Hilton, M.F., Shea, S.A. (2010). Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 20541–20546.
- Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., Marchand, S. (2005). Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 6, 341–347.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377–391.
- Treister, R., Kliger, M., Zuckerman, G., Goor Aryeh, I., Eisenberg, E. (2012). Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. *Pain* 153, 1807–1814.
- Wager, T.D., Waugh, C.E., Lindquist, M., Noll, D.C., Fredrickson, B.L., Taylor, S.F. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat. *NeuroImage* 47, 821–835.
- Wang, X., Liu, B., Xie, L., Yu, X., Li, M., Zhang, J. (2016). Cerebral and neural regulation of cardiovascular activity during mental stress. *Biomed Eng Online* 15, 160.
- Wodey, E., Senhadji, L., Bansard, J.Y., Terrier, A., Carré, F., Ecoffey, C. (2003). Comparison of heart rate response to an epinephrine test dose and painful stimulus in children during sevoflurane anesthesia: heart rate variability and beat-to-beat analysis. *Reg Anesth Pain Med* 28, 439–444.

Chapitre 3 : Traduction et adaptation du Client Attachment to Therapist Scale (CATS) en version française

Résumé

But de l'étude

L'évaluation de l'attachement permet de guider et d'informer sur la relation thérapeutique. En introduction, nous avons souligné que le type d'attachement d'un individu pourrait influencer la façon dont est perçu le comportement empathique d'autrui, et donc son effet sur la douleur. Cependant, aucun questionnaire disponible en français ne correspond pleinement au cadre de notre étude, dans laquelle la relation testée se situe entre le sujet et le personnel soignant (expérimentateurs). L'outil qui s'en rapproche le plus est le Client Attachment to Therapist Scale (CATS), qui mesure le pattern d'attachement entre un patient et son thérapeute. La CATS est un auto-questionnaire disponible en anglais et non validé en français. Le but de cette étude a été de traduire le CATS et d'évaluer sa validité chez des francophones.

Méthodes

Une version adaptée en français des 36 items de la CATS a été générée par un groupe d'experts, en suivant les recommandations méthodologiques. Cent vingt patients ont été recrutés dans plusieurs centres et ont complété cette adaptation. Le construit a été évalué avec une analyse en composante principale (ACP) pour déterminer les groupements d'items permettant d'évaluer les dimensions sécurisante, évitante et préoccupée de l'échelle. Une analyse de validité concurrente a été menée en utilisant le Working Alliance Inventory (WAI).

Résultats

L'ACP a montré une solution factorielle avec 3 facteurs expliquant 42,7% de la variance et correspondant aux trois sous-échelles d'origine. La CATS Française (CATS-F) a montré une bonne consistance interne (coefficient alpha de cronbach $\geq 0,79$) et une bonne validité concurrente. Le facteur sécurisant évoluait positivement en fonction du temps de thérapie.

Conclusion de l'étude

Les résultats suggèrent que la CATS française est valide et utilisable chez des patients francophones pour évaluer leurs patterns d'attachement. Cependant, les différences de contexte thérapeutique mais aussi culturelles entre les populations américaine et française soulèvent certaines questions quant à la capacité de la CATS-F à distinguer finement les profils d'attachement. Les futures études permettront de valider son utilisation en clinique et de vérifier sa fiabilité dans le temps. Nous avons pu utiliser cette échelle lors de l'expérience en IRM (partie 2). Les premiers résultats sont présentés en étude complémentaire du chapitre 6.

Cette étude a donné lieu à un manuscrit en cours de soumission dans *Psychological Medicine*.
C. Fauchon, A. Echalié, D. Ikene, C. Quesada, AM. Perrin, G. A. Michael, C. Borg, R. Peyron. French translation-adaptation of the Client Attachment to Therapist Scale: a validation study

French translation-adaptation of the Client Attachment to Therapist Scale: a validation study

Running title: Client Attachment to Therapist Scale for French population

Abstract

Background: Attachment theory provides a useful framework to inform individual psychological therapy in adulthood. The Client Attachment to Therapist Scale (CATS) was originally designed to assess the attachment pattern of patient to therapist. Although the CATS is available in English, it has not yet been validated for use in French-speaking populations. The aim of the present study was to provide a useful translation and an assessment of the validity and factorial structure of the French language version of CATS for French speaking adults.

Methods: An adapted French version of the 36 items of CATS was generated by a group of experts and translators. One hundred and twenty patients were recruited from various centers and completed this adaptation as well as demographic and medical information to validate the structure of the CATS questionnaire. Concurrent validity analysis was assessed by using the measures from the Working Alliance Inventory (WAI).

Results: A Principal Components Analysis revealed a three-factor solution explaining 42.7% of variance, which is similar to the original CATS and corresponding to the three subscales labeled Secure, Avoidant-Fearful and Preoccupied-Merger. Moreover, the CATS-French had acceptable internal consistency revealed by Cronbach's alpha coefficient (secure = 0.79 avoidant = 0.79 preoccupied = 0.82) and a good concurrent validity with WAI. Secure dimension scores enhanced according to the time of therapy, as expected.

Conclusions: The results suggest that the CATS-French is valid and reliable with French speaking patients. However, cultural differences are conceptually relevant in the case of attachment style assessment. Further studies are required to evaluate the validity of the CATS-French in clinical settings.

Keywords: Attachment, Questionnaire, Psychometric properties, French-speaking

1. Introduction

Attachment theory and clinical settings

Medical researchers and psychologists consider that the therapeutic relationship is an important predictor of health outcomes (Hooper et al., 2012). Attachment theory initiated by Bowlby (1969, 1988) gives a practical framework to investigate this alliance from the perspective of both patient and therapist. This concept aims to explain the innate human capacity to form close and persistent affective bonds with a significant other. First, observational studies of infant-mother interaction describe attachment as a system to provide infants a "felt security", which facilitates exploration of their environment (Ainsworth et al., 1978; Sroufe and Waters, 1977). According to the caregiver's sensitivity to distress (Weinfield et al., 1999), the infant could basically develop secure or insecure attachment styles. In their first years, infants develop mental representations ('internal working model') with their caregivers that guide the development of future emotional attachment and continue to be essential throughout the lifespan (Ainsworth, 1989; Bowlby, 1969, 1977). In fact, attachment pattern may be activated and modulated in key relationships, such as friendship, romantic or therapeutic relationship.

In a perspective of social psychology, (Bartholomew and Horowitz, 1991) developed a system of classification in adults with four main styles of attachment: safe, preoccupied, dismissing and fearful. Interestingly, recent researches intimate what a significant role can attachment theory play in guiding psychotherapeutic practice with adults (Berry and Danquah, 2016; Burke et al., 2016; Degnan et al., 2016; Spiegel et al., 2000). They argued that psychotherapy creates a context where the therapist becomes an attachment figure, and helps the patient to build a secure attachment base through the therapeutic process (Diener and Monroe, 2011; Mallinckrodt, 2010). Patients identified as secure can easily recognize their symptoms and tend to trust others to help them. This is also an internal resource for the individuals, enabling them to deal positively with stressful experiences (Attale and Consoli, 2005). On the contrary, patients identified as insecure admit with more difficulty their problems and can hardly consider they need help. The fact that the caregivers are aware of the patient's attachment style allows them to understand their relational needs (Tan et al., 2005) and to set up appropriate therapeutic provisions that will improve the likelihood of establishing or maintaining a therapeutic alliance with the patient (Ciechanowski, 2002; Attale and Consoli, 2005). In the field of somatic medicine, many integrative models have been designed to explore the link between a subject's attachment style and his/her response to illness or pain (Attale &

Consoli, 2005; Andrews et al., 2011). Some studies also showed that attachment can influence empathic phenomenon (Britton and Fuendeling, 2005; Calvo et al., 2014), the perception of social support (Hurter et al., 2014; Sambo et al., 2010) or coping strategies (Schmidt et al., 2002). Therefore, it seems important to describe the therapeutic relationship by using the attachment theory to improve patient care and research in medical settings.

Measurement of attachment: Client Attachment to Therapist Scale (CATS)

There are many approaches to measure and classify attachment styles (Ravitz et al., 2010). To our knowledge, the Client Attachment to Therapist Scale (CATS) is the most suitable to assess specifically the quality of clients' attachment to their therapist (Mallinckrodt et al., 1995). Proper administration of the questionnaire does not require a considerable amount of time, thus not limiting its use in active clinical settings. The CATS contains 36 items rated on a 6-point Likert scale from 0: strongly disagree to 6: strongly agree. It is organized in three subscales allowing classifying styles as Secure, Avoidant/Fearful (avoidant attachment) and Preoccupied/Merger (anxious-ambivalent attachment). Secure style refers to a sensitive therapist with a positive image and a patient feeling in care and being supported to explore his/her issues. The insecure pattern is divided into two categories: Avoidant/Fearful corresponds to a therapist poorly regarded by the patient who feels helpless, rejected and shameful. The patient suspects the therapist of being dishonest and not providing enough assistance throughout the therapy sessions. The Preoccupied/Merger style seems to describe a patient in search for more spatial and affective proximity, to be "one thing" with the therapist and wishing to expand the relationship beyond the bounds of therapy. He/she is also concerned by the therapist and his/her other patients.

The original validation study of the CATS yielded questionable to good internal consistency (Cronbach's alpha Secure = 0.64, Avoidant/Fearful = 0.63, Preoccupied/Merger = 0.81) and good test-retest reliability coefficient (Pearson's r were greater than 0.72) for all subscales. The Avoidant/Fearful and Secure subscales were negatively correlated, whereas the Secure and Preoccupied/Merger subscales were positively correlated. Furthermore, it was shown that the score of the Secure subscale varied according to the length of the therapy. In addition, the CATS was closely associated with the measures of therapeutic alliance, as assessed in the Working Alliance Inventory (WAI: (Horvath and Greenberg, 1989)). It was found that Secure attachment to the therapist was strongly associated with positive alliance, whereas the Avoidant/Fearful aspect was strongly associated with negative alliance. No relevant association for Preoccupied/Merger and WAI was reported (Mallinckrodt et al., 1995,

2005). Security of attachment has emerged as a significant predictor of the therapeutic alliance, as well as of general therapy success (see Meyer and Pilkonis, 2002 for a review, (Mallinckrodt, 2000). Several studies have previously used the CATS to examine the link between patient attachment to the therapist and psychotherapy process outcome (Janzen et al., 2008; Mallinckrodt et al., 2005, 2015; Romano et al., 2008; Sauer et al., 2010; Wiseman and Tishby, 2014; Woodhouse et al., 2003). These previous investigations provided good arguments about the robustness, interest and usefulness of the CATS in clinical setting. Although the CATS is available in English, it has not yet been adapted and validated for use with French-speaking populations. Therefore, the aims of the present study were (1) to provide an equivalent instrument taking into account cross-cultural differences and (2) a coherent assessment of the *reliability* and *validity* of the French version of the CATS.

2. Material and methods

2.1. Translation of the CATS

The translation of psychological instruments requires caution to make sure that the various adjectives have the same meanings in each language and to take cultural variations into account. To translate the item phrasing, experts (pain center of Saint-Etienne (France)) were chosen for their experience in validation of questionnaires, their relevant skills in psychology of attachment and their clinical experience. In order to provide a final suitable version consistent with the original version, a standardized forward-backward procedure was used and followed 6 main stages, in reference to the International Test Commission (ITC, 2010) and general literature guidelines (Beaton et al., 2000; Borsa et al., 2012; Hambleton, 2005): (1) The CATS was translated into French language separately by three translators fluent in English and native in French language. (2) Translators generated a common and consensual translated version. (3) Experts (practitioners, neuropsychologists, researchers) verified the semantic and conceptual equivalence of the common version. (4) Fifteen French participants taken among the general population evaluated the understanding and structure of the items, instructions and scoring, using respectively two Likert scales: 0 = not comprehensible to 5 = very comprehensible and 1 = incorrect, 2 = poor, 3 = acceptable, 4 = good structural sentence. The aim of this step was to have a feedback on the translation and to increase its quality. 5) In order to identify grammatical or conceptual inconsistencies as compared to the original version, back translations were realized by two bilingual translators (native English). (6) A study was conducted aiming at

statistically validating the CATS adaptation to French (see below for statistical analyses). The French version of the CATS is available in supplementary material.

2.2. Patient sample

One hundred and one patients have entirely completed the French adaptation of the CATS (CATS-F). Patients were recruited with the assistance of a psychology staff in four health centers in Auvergne-Rhône-Alpes region (France) involving 6 psychotherapists, to avoid any bias due to the location of consultation. All participants had at least 2 complete sessions of therapy. Patients with mental disorders or unable to fill-in the questionnaire without assistance were excluded. All eligible patients were invited to participate in the study and none had significant depression or anxiety symptoms according to common screening questionnaires (State Trait Anxiety Inventory (STAI): (Spielberger et al., 1970); French version of the Beck Depression Inventory 13-Items (BDI-13: (Beck et al., 1988)). In order to make the recruitment easier, the questionnaire was anonymous and only age, gender and the length of therapy (between 2 and 5, 5 and 10, higher than 10 therapy sessions) were the collected data.

2.3. Statistical analysis

The statistical validation and psychometric qualities of the CATS progressed in several steps: First, the factorial structure of the CATS-F was assessed through a Principal Component Analysis (PCA), with oblique rotation based on the original CATS (Mallinckrodt et al., 1995) a 3-factor solution (reflecting the three attachments styles) was performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Statistics 20 Inc, Chicago USA). Statistical threshold for items loading fixed at 0,3. Pearson correlations were calculated between the three factors (attachments style) issued from the PCA in order to assess whether the same original correlations are found in this French version.

Subscales reliability: The Internal consistency reliability of the CATS-F dimensions was assessed using the Cronbach's alpha coefficient. We also computed the average inter-item correlations ($r > 0.4$ to be acceptable) and conducted a split-half reliability analysis (Spearman-Brown coefficient > 0.80 to be acceptable) for each dimension.

Concurrent validity: In addition to the CATS, the client form of the working alliance inventory French version (WAI; Horvath & Greenberg, 1981, 1986, 1989) was completed by a fifty others patients. It is a 36-item self-report measure using a 7-point response scale from 1 = never to 7 = always. The WAI is composed of three subscales to assess (i) the agreement concerning the overall goal of treatment, (ii) the tasks relevant for achieving these goals, and

especially (iii) the emotional bond of trust and attachment between the therapist and the patient. The aim was to test whether the same pattern of responses was present in the French version on a small group of subjects (n=25)

2.4. Evolution as a function of therapy length

Finally, the evolution of attachment scores of each dimension as a function of therapy length was investigated. The Secure and Avoidant/Fearful dimensions respectively increased and decreased with increasing number of therapy sessions (Mallinckrodt et al., 1995). The attachment subscale scores were submitted to two different mixed design Analyses of Variance (ANOVA), each one with attachment style (Secure, Preoccupied and Avoidant) as *within* factor, while the second *between* factor was the number of therapy sessions (2-5, 5-10 and >10) in the first ANOVA and subject's therapy center in the second one. Post-hoc Tukey tests were computed, and differences were considered as significant at the $p < 0.05$ level after Greenhouse-Geisser correction. All described values are expressed as mean \pm SEM.

3. Results

3.1. Translation and sample characteristic for factorial analyses

After translation by the experts, all the items were evaluated by 15 other participants and received a score higher or equal than 4 on 5 for comprehension (mean = 4.55 ± 0.29) and higher or equal than 3 on 4 for grammatical structure (mean = 3.48 ± 0.32).

Sample characteristics: 120 patients were invited to participate in the study, but only 101 completed fully and correctly the questionnaire. The age and the gender were forgotten for 15 patients but globally the group was composed of 45 females and 41 males, the average age of patients was 44.67 years (SD = 11.12, range = 26-73). Patients were recruited in four centers, 1st center: n=20, 2nd: n=7, 3rd: n=24 and 4th: n=50. Attachment scores did not vary significantly according to center ($F(3,97) = 0.47$; $p = 0.70$) with no significant attachment * center interaction ($F(3,97) = 1.21$; $p = 0.31$). Half of the participants had a time therapy higher than 10 sessions and represented one subgroup, the remaining half were split into two other subgroups: 2-5 or 5-10 sessions (see Table 2).

3.2. Factorial structure of the CATS-F

A Principal Component Analysis with oblique rotation was conducted. The three major components explained 47,7% of variance in the data. Factor loadings are presented in Table 1. The first component contained 14 items and explained 23,6% of variance. The items corresponded to a positive attachment with the therapist and are labelled *Secure*. The second contained 10 items (12,6 % of variance) with negative attachment value and corresponded to the *Preoccupied* subscale (reflecting the need of more contact with the therapist). The third held the 8 last items, corresponding to the *Avoidant* subscale (suspicion about the therapist and feeling threatened). The items should be rated in reverse key, except for the two secure items (30, 35) which had opposite factor loading (See Table 2 in supplementary material).

3.3. Psychometric properties of the CATS-F and additional elements of validity

Results are presented in Table 1. The Cronbach's alphas showed an acceptable to good internal constituency for the three subscales of the CATS-F (secure: $\alpha = 0.79$; preoccupied: $\alpha = 0.82$; avoidant: $\alpha = 0.79$). The average inter-item correlations showed that items of each subscale (Secure: 0.45; preoccupied: 0.53, avoidant: 0.42) were sufficiently correlated to consider that they evaluated a same construct. The split-half predicted reliability analysis showed that the Spearman-Brown coefficient associated with the subscale's items were more than 0.80 (Secure: 0.81; Preoccupied: 0.84; Avoidant: 0.81).

Pearson's correlation between the three components showed a negative correlation between the Secure and Avoidant subscales ($r = -0.42, p < 0.001$) and a positive relation between the Avoidant and the Preoccupied subscales ($r = 0.34, p < 0.001$). No significant correlation between Secure and Preoccupied subscales was detected ($r = 0.10, p = 0.42$).

Evidence of concurrent validity: Pearson's correlations between CATS and WAI were significant ($p < 0.001$). The Secure and Avoidant subscales were respectively positively and negatively correlated with WAI scores. The Preoccupied subscales showed no significant correlations (See Table 1).

3.4. Effect of therapy time on attachment scores

Attachment ratings varied significantly according to the attachment dimension $F(2,98) = 731.70; p < 0.001; \eta^2 = 0.89$) with no significant effect of time therapy $F(2,98) = 0.19; p = 0.83; \eta^2 = 0.004$), but the attachment style * time therapy interaction was significant $F(4,98) = 2.64; p = 0.035; \eta^2 = 0.071$). Tukey post-hoc tests showed that attachment scores were different between the three dimensions, notably secure factor was higher than the two others (see mean value in Table 1). Only the Secure subscale scores were significantly different depending on

the length of therapy. Patients had significantly higher Secure scores (Fig. 1) with an important number of consultations (5-10 sessions: $p=0,017$; >10 sessions: $p=0,033$) when they had few contact with their therapist (2-5 sessions).

Table 1: Psychometric properties of Client Attachment to Therapist Scale French version and Pearson's correlations with working alliance inventory (WAI) ** $p < 0.001$, M = Mean \pm SD

Measures	Secure	Preoccupied	Avoidant
<i>Therapy time</i>			
2-5 (n=27)	67.44 (13.17)	22.19 (9.28)	28.37 (10.16)
5-10 (n=22)	73.86 (7.55)	20.77 (8.03)	26.0 (10.50)
< 10 (n=52)	73.42 (9.38)	19.65 (7.67)	25.35 (9.25)
Number of items	14	10	8
Internal consistency (α)	0.79	0.82	0.79
Pearson's correlations			
Secure	—		
Preoccupied	0,10	—	
Avoidant	-0.42**	0.34**	—
<i>Working Alliance Inventory (n = 25)</i>			
Bond (M= 48.1 (5.9))	0.62**	0.23	-0.66**
Task (M= 33.3 (4.9))	0.69**	0.10	-0.58**
Goal (M= 23.1 (7.9))	0.64**	0.13	-0.44**
Total (M= 104.5 (12.1))	0.70**	0.09	-0.49**

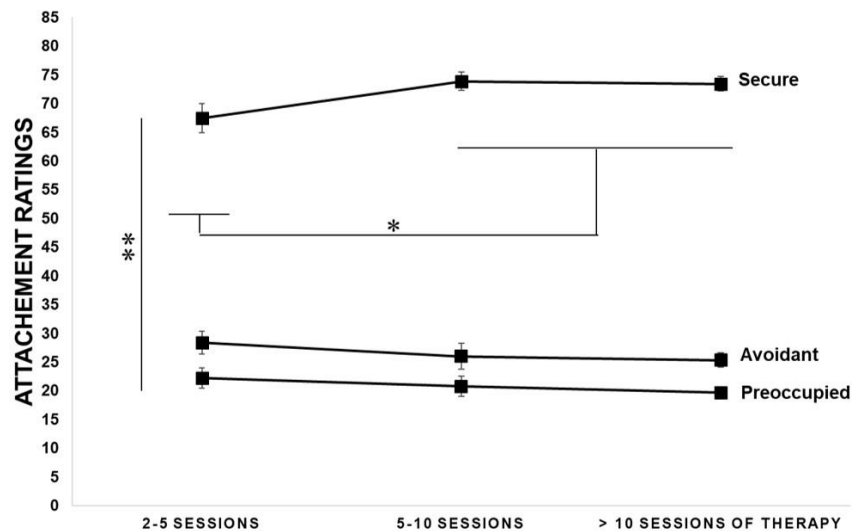


Fig 1. Evolution of the three attachments subscales according to therapy time. The mean subscales were significantly different and the Secures scores were increased with the length therapy.

4. Discussion

The present study reports the results of the validation of the psychometric performance of the French version of the CATS questionnaire (CATS-F). The Principal Component Analysis suggests that the French version supports the 3-factor structure of the original English version (Mallinckrodt et al., 1995), with one positive dimension (Secure) and two negative dimensions (Preoccupied and avoidant). Reliability results of the CATS-F showed an acceptable to good internal consistency for the three subscales according to Cronbach's alpha coefficients (see Table 2). Other psychometric indices such as average inter-item correlations and split-half analysis indicated adequate reliability of each dimension to form consistent sets of items. Further evidence for the construct validity of CATS-F was achieved by examining the relationship between attachment dimensions. As expected, a negative correlation was found between the Secure and the Avoidant subscales. We also noted the absence of correlation between the Secure and the Preoccupied dimensions. These results were consistent with previous reports (Mallinckrodt et al., 1995, 2005). In addition, our results showed a positive significant correlation between the Avoidant and the Preoccupied dimension of the French version of CATS. This result is new and indicates *a shared variance* between the two negative dimensions in theoretically expected direction. However, the correlations between CATS-F subscales are from medium to large and suggest that the three subscales measure partially distinct aspects of clients' attachment relationship to their therapist.

Nevertheless, some items shifted from one dimension to another dimension as compared to the English version. This difference, despite a respected translation procedure and adaptation, could be explained by cultural differences between the populations studied. Indeed, psychotherapeutic affect, relationship and method in North America do not follow the same rules and recommendations as in France. They could also rise from demographic differences in the studied population, patients were mainly recruited in hospital setting (a pain center) where the relation with therapist, caregivers may be different to counseling agencies. On the other hand, the step of adaptation highlighted some ambiguous words in the items which do not have the same meaning for the French population. The changing of these words could have contributed to the switch of dimension of this item. For example, item (2) 'My therapist is sensitive to my needs' had been translated into 'Mon thérapeute est sensible à mes besoins'. But in French 'sensible' can refer to different definitions, thus we preferred to replace this term by 'à l'écoute de' which is much more consistent with the concept measured through the original dimension (secure attachment style).

Therapeutic alliance has been shown to be important in influencing the final outcome (Horvath and Bedi, 2002), the current study examines the extent to which self-reported attachment styles are related to the working alliance. Indeed, loads of researches suggest that clients' attachment styles may have an important influence on the relationship patients develop with their therapist and the outcome of the therapy (Diener and Monroe, 2011; Mallinckrodt, 2000, 2010; Mallinckrodt et al., 2016; Wiseman and Tishby, 2014). Regarding the association between the CATS and the alliance, as assessed through the Working Alliance Inventory (WAI; Horvath & Greenberg, 1989), it was found that secure attachment to the therapist was strongly associated with positive alliance, whereas avoidant-fearful was strongly associated with a negative alliance (Mallinckrodt et al. 2005). The current validity showed good concurrent validity with WAI in accordance with previous works (Bucci et al., 2016; Mallinckrodt et al., 1995). While numerous researches have been done about attachment theory, the research on the relationship between both therapist and client's attachment style and the working alliance is comparably quite limited. Traditionally, research has placed greater emphasis on client's characteristics. For instance, (Bucci et al., 2016) showed that client and therapist's attachment security were not significantly related to working alliance. However, the pattern of results also revealed that therapists and clients with opposite attachment styles reported more favorable alliances. The study suggests that the relationship between attachment style and alliance depend on the complexity of clients' attachment patterns, and that interaction between client-therapist attachment styles, influences the therapeutic alliance.

Finally, it was also interesting to analyze how attachment patterns can change over time. Our results showed that only the Secure subscale scores were significantly different depending on the length of therapy. Client had higher Secure scores with an important number of consultations (5-10 sessions: $p=0,017$; >10 sessions: $p=0,033$) than they had few contacts with their therapist. The means of the subjects in each attachment factor vary according to the time, that is, higher the subject's number of sessions is, the more he develops a secure style and reduces the avoiding and preoccupied style. This pattern of results is consistent with the observations of the original study (Mallinckrodt et al., 1995). It is interesting to underline this dimension because ruptures in therapy are sometimes unavoidable and can have a negative impact on the relationship. Eames and Roth (2000) viewed ruptures as moments in which client's schemas or working models are acted out in the therapeutic context representing a vital part in the change process. Individuals with preoccupied attachment reported more ruptures. Therefore, it is important to understand the patients' attachment style in order to adapt correctly the therapy with the time.

Some limitations should be mentioned. First, the study has not conducted test-retest reliability analysis, the patients did not complete again the CATS-F after some weeks. Caution should be applied when using the CAST-F to assess attachment style at different times of the therapy. However, the results were so consistent with the original version (even according to the length of therapy) that the absence of reproducibility is worthless. Concurrent validity was not evaluated with other attachment scale (more general such as AAI), because as far as we know, it is the only self-questionnaire which directly assesses the relation with the therapist. The WAI was used for this purpose. Participants might be representative of the general population of patients who consult a therapist, but they are recruited partially in association with a medical pain center (Saint-Etienne, France) which may create some bias. So, it is difficult to conclude about the validity of CATS-F for all types of Clients in a clinical setting (and outside), future studies will provide evidence for this generalization and will help to adapt the questionnaires. Notwithstanding the above, we believe that our study may be relevant in clinical setting and psychotherapy practice because it provides a useful tool to assess the patient attachment style and thus, to guide psychotherapy. The French version of the CATS demonstrates good psychometric properties, and thus is appropriate for use in France and perhaps, in other French-speaking countries after validation of this latter. Results from this study may contribute to design future research with the CATS-F to test the impact of attachment in French psychotherapy process.

Acknowledgement

The authors wish to thank therapists and patients for their participation. The study was made possible thanks to funding from a PhD grant from the Academic Research Community (ARC-2) of Region Rhône-Alpes, France.

Competing Interests

Authors do not have any conflict of interest for the study presented here.

Supplementary material

Table 2: Factor loadings of the French version of Client Attachment to Therapist Scale (CATS). The items should be rated in reverse key (i. e., 1 = 6, 2 = 5, etc.), except for items (30, 35) and sum the items score for each subscale, higher scores indicating more Secure, Avoidant and Preoccupied attachment style.

Item n°	Factor loading		
	Secure	Preoccupied	Avoidant
(27) Je me sens en sécurité avec mon psychologue.	,791	-,049	,003
(29) Mon psychologue a une présence rassurante quand je suis bouleversé(e).	,790	,127	-,111
(34) Je suis sûr(e) que mon psychologue sera présent si j'ai réellement besoin de lui/elle.	,756	,027	-,093
(32) Je sais que mon psychologue comprendra les choses qui me préoccupent.	,718	-,002	-,002
(26) Mon psychologue m'aide à me pencher sur les choses effrayantes ou troublantes qui me sont arrivées.	,688	,075	-,085
(14) Quand je partage mes sentiments avec mon psychologue, ses réponses m'aident.	,676	,018	,193
(2) Mon psychologue est à l'écoute de mes besoins.	,660	-,102	,174
(8) J'ai le sentiment que les choses vont s'arranger pour moi quand je suis avec mon psychologue.	,652	-,239	,015
(30) Mon psychologue me traite plus comme un(e) enfant que comme un(e) adulte.	-,635	-,592	,174
(35) Je ne suis pas sûr(e) que mon psychologue se sente vraiment concerné par mon cas.	-,520	,077	-,193
(5) Mon psychologue est digne de confiance.	,494	,037	,111
(20) Je peux dire que mon psychologue apprécie de travailler avec moi.	,468	-,447	,086
(36) Quand je suis avec mon psychologue j'ai l'impression d'être sa plus grande priorité.	,455	-,274	,145
(9) Je sais que je peux tout dire à mon psychologue, il/elle ne me rejettera pas.	,435	-,038	,392
(31) Je m'interroge souvent à propos des autres patients de mon psychologue.	-,229	-,650	,110
(22) Je souhaiterais qu'il y ait un moyen de passer plus de temps avec mon psychologue	,032	-,642	-,054
(19) Je pense être le/la patient(e) préféré(e) de mon psychologue.	-,110	-,590	,010
(25) J'aimerais pouvoir faire quelque chose pour mon psychologue en retour.	,222	-,577	-,006
(28) J'aimerais que mon psychologue ne soit pas mon psychologue pour que nous puissions être ami(e)s.	,258	-,558	-,008
(23) Je n'apprécie pas d'avoir à gérer mes problèmes par moi-même quand mon psychologue pourrait m'aider davantage.	,033	-,543	-,132
(13) Je n'aime pas partager mes sentiments avec mon psychologue.	,096	-,512	-,258
(24) Mon psychologue veut en savoir plus sur moi que ce dont je suis capable de lui parler	-,322	-,503	-,070
(18) Parfois j'ai peur que si je déplaît à mon psychologue celui-ci me rejette.	-,302	-,407	-,400
(7) Je souhaiterais voir mon psychologue quotidiennement.	,180	-,379	,036
(1) Mon psychologue ne m'accorde pas assez de soutien psychologique	-,207	,049	-,678
(11) Mon psychologue ne m'accorde pas assez d'attention.	-,134	,102	-,636
(12) Je n'aime pas partager mes sentiments avec mon psychologue.	-,090	,256	-,622
(3) Je pense que mon psychologue n'est pas d'accord avec moi.	,065	,064	-,601
(33) Il est difficile pour moi de faire confiance à mon psychologue.	-,466	-,034	-,550
(6) Je me sens honteux (se) ou stupide lorsque je parle de mes problèmes avec mon psychologue.	,064	-,154	-,530
(16) Je pense à appeler mon psychologue chez lui/elle.	,185	-,215	-,516
(21) Je soupçonne mon psychologue de n'être probablement pas honnête avec moi.	-,396	-,214	-,468
(15) Je me sens humilié(e) durant mes séances de thérapie.	-,323	-,219	-,454
(4) J'aimerais être toujours sur la même longueur d'onde que mon psychologue.	,315	-,035	-,367
(17) De séance en séance je ne sais pas à quelles réactions m'attendre de la part de mon psychologue.	-,184	-,203	-,331
(10) J'aimerais que mon psychologue se sente plus proche de moi.	-,067	-,296	-,328

References

- Ainsworth M, Blehar M, Waters E, Wall S. (1978) Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Hillsdale (NJ): Erlbaum, 1978.
- Ainsworth, M. D. S. (1989). Attachments beyond infancy. *American Psychologist*, 44, 709-716.
- Andrews, N.E., Meredithl, P.J., Strongl, J. (2011). Adult attachment and reports of pain in experimentally-induced pain. *Eur J Pain* 15, 523–530.
- Attale C., Consoli, S.M. (2005) Intérêt du concept d'attachement en médecine somatique. *La Presse Médicale*, janvier, tome 34, n°1 p.42-48.
- Bartholomew K, Horowitz LM. (1991) Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J Pers Soc Psychol*. Aug;61(2):226-44.
- Beck, A.T., Steer, R., Garbin, M.. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8, 77–100.
- Berry, K., Danquah, A. (2016). Attachment-informed therapy for adults: Towards a unifying perspective on practice. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 89, 15–32.
- Bowlby J. (1969). Attachment and loss: vol. 1. Attachment. New York: Basic Books, 1969.
- Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds. *British Journal of Psychiatry*, 130, 201-210.
- Bowlby, J. (1982). Attachment and loss: Vol. 1. Attachment (2nd ed.). New York: Basic Books. (Original work published 1969).
- Bowlby, J.(1988). A Secure Base: Clinical Applications of Attachment Theory. London: Psychology Press.
- Britton, P.C., Fuendeling, J.M. (2005). The Relations Among Varieties of Adult Attachment and the Components of Empathy. *J Soc Psychol* 145, 519–530.
- Bucci, S., Seymour-Hyde, A., Harris, A., Berry, K. (2016). Client and Therapist Attachment Styles and Working Alliance. *Clin Psychol Psychother* 23, 155–165.
- Burke, E., Danquah, A., Berry, K. (2016). A Qualitative Exploration of the Use of Attachment Theory in Adult Psychological Therapy: Attachment Theory in Adult Therapy. *Clin Psychol Psychother* 23, 142–154.
- Calvo, V., Palmieri, A., Marinelli, S., Bianco, F., Kleinbub, J.R. (2014). Reciprocal Empathy and Working Alliance in Terminal Oncological Illness: The Crucial Role of Patients' Attachment Style. *J Psychosoc Oncol* 32, 517–534.
- Ciechanowski, P., Russo, J., Katon, W., (2008) Influence of patient attachment style on selfcare and outcomes in diabetes. *Psychosomatic Medicine*, Vol. 66, p.720-728.
- Ciechanowski, P.S. (2002). Attachment Theory: A Model for Health Care Utilization and Somatization. *Psychosom Med* 64, 660–667.
- Degnan, A., Seymour-Hyde, A., Harris, A., Berry, K. (2016). The Role of Therapist Attachment in Alliance and Outcome: A Systematic Literature Review: Therapist Attachment, Alliance and Outcome. *Clin Psychol Psychother* 23, 47–65.
- Diener, M.J., Monroe, J.M. (2011). The relationship between adult attachment style and therapeutic alliance in individual psychotherapy: A meta-analytic review. *Psychotherapy* 48, 237–248.
- George C, Kaplan N, Main M. (1996) Adult Attachment Interview. Unpublished manuscript.
- Griffin D, Bartholomew K. (1994) Models of the self and other: fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *J Pers Soc Psychol*;67:430–45.

- Hambleton, R. K. (2005). Adapting educational and psychological tests for cross-cultural assessment (pp. 3-38). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Hesse E. (2008) The Adult Attachment Interview: protocol, method of analysis, and empirical studies. *Handbook of attachment*. New York: The Guilford Press. pp. 552–98.
- Hooper, L.M., Tomek, S., Newman, C.R. (2012). Using attachment theory in medical settings: Implications for primary care physicians. *J Ment Health* 21, 23–37.
- Horvath A. O., Bedi R. P. (2002). “The alliance,” in *Psychotherapy Relationships That Work: Therapist Contributions and Responsiveness to Patients*, ed. Norcross J. C., editor. (New York: Oxford University Press;), 37–69
- Horvath, A. O., & Greenberg, L. (1986). The development of the Working Alliance Inventory. In L. Greenberg & W. Pinsoff
- Horvath, A.O., Greenberg, L.S. (1989). Development and validation of the Working Alliance Inventory. *J Couns Psychol* 36, 223.
- Hurter, S., Paloyelis, Y., de C. Williams, A.C., Fotopoulou, A. (2014). Partners’ Empathy Increases Pain Ratings: Effects of Perceived Empathy and Attachment Style on Pain Report and Display. *J Pain* 15, 934–944.
- Janzen, J., Fitzpatrick, M., Drapeau, M. (2008). Processes involved in client-nominated relationship building incidents: Client attachment, attachment to therapist, and session impact. *Psychother Theory Res Pract Train* 45, 377–390.
- Mallinckrodt, B. (2000). Attachment, Social Competencies, Social Support, and Interpersonal Process in Psychotherapy. *Psychother Res* 10, 239–266.
- Mallinckrodt, B. (2010). The psychotherapy relationship as attachment: Evidence and implications. *J Soc Pers Relatsh* 27, 262–270.
- Mallinckrodt, B. (2011). The psychotherapy relationship as attachment: Evidence and implications. Paper presented at the 42nd International meeting of the Society for Psychotherapy Research, Berne, Switzerland.
- Mallinckrodt, B., Anderson, M.Z., Choi, G., Levy, K.N., Petrowski, K., Sauer, E.M., Tishby, O., Wiseman, H. (2016). Pseudosecure vs. individuated-secure client attachment to therapist: Implications for therapy process and outcome. *Psychother Res* 1–15.
- Mallinckrodt, B., Choi, G., Daly, K.D. (2015). Pilot test of a measure to assess therapeutic distance and its association with client attachment and corrective experience in therapy. *Psychother Res* 25, 505–517.
- Mallinckrodt, B., Gantt, D. L., & Coble, H. M. (1995). Attachment patterns in the psychotherapy relationship: Development of the Client Attachment to Therapist Scale. *Journal of Counseling Psychology*, 42, 307–317.
- Mallinckrodt, B., Gantt, D.L., Coble, H.M. (1995). Attachment patterns in the psychotherapy relationship: Development of the Client Attachment to Therapist Scale. *J Couns Psychol* 42, 307–317.
- Mallinckrodt, B., Porter, M.J., Kivlighan, D.M. (2005). Client Attachment to Therapist, Depth of In-Session Exploration, and Object Relations in Brief Psychotherapy. *Psychother Theory Res Pract Train* 42, 85–100.
- Meyer, B., & Pilkonis, P. A. (2002). Attachment style. In J. C. Norcross (Ed.), *Psychotherapy relationships that work* (pp. 367– 382). New York, NY: Oxford University Press.
- Ravitz, P., Maunder, R., Hunter, J., Sthankiya, B., Lancee, W. (2010). Adult attachment measures: A 25-year review. *J Psychosom Res* 69, 419–432.
- Romano, V., Fitzpatrick, M., Janzen, J. (2008). The secure-base hypothesis: Global attachment, attachment to counselor, and session exploration in psychotherapy. *J Couns Psychol* 55, 495–504.

- Sambo, C.F., Howard, M., Kopelman, M., Williams, S., Fotopoulou, A. (2010). Knowing you care: Effects of perceived empathy and attachment style on pain perception: *Pain* 151, 687–693.
- Sauer, E.M., Anderson, M.Z., Gormley, B., Richmond, C.J., Preacco, L. (2010). Client attachment orientations, working alliances, and responses to therapy: A psychology training clinic study. *Psychother Res* 20, 702–711.
- Schmidt, S., Nachtigall, C., Wuethrich-Martone, O., Strauss, B. (2002). Attachment and coping with chronic disease. *J Psychosom Res* 53, 763–773.
- Spiegel, J., Severino, S.K., Morrison, N.K. (2000). The role of attachment functions in psychotherapy. *J Psychother Pract Res* 9, 25.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Paolo Alto Calif Consult Psychol Press.
- Sroufe, L. A., & Waters, E. (1977). Attachment as an organizational construct. *Child Development*, 49, 1184-1199.
- Tan, A., Zimmermann, C., Rodin, G. (2005). Interpersonal processes in palliative care: an attachment perspective on the patient-clinician relationship. *Palliat Med* 19, 143–150.
- Tan, A., Zimmermann, C., Rodin, G. Interpersonal processes in palliative care : An attachment perspective on the patient-clinician relationship. *Palliative Medicine*, 2005, Vol.19, p.143-150.
- Weinfield, N. S., Sroufe, L. A., Egeland, B., & Carlson, E. A. (1999). The nature of individual differences in infant-caregiver attachment. In J. Cassidy & P. R. Shaver
- Wiseman, H., Tishby, O. (2014). Client attachment, attachment to the therapist and client-therapist attachment match: How do they relate to change in psychodynamic psychotherapy? *Psychother Res* 24, 392–406.
- Woodhouse, S.S., Schlosser, L.Z., Crook, R.E., Ligiéro, D.P., Gelso, C.J. (2003). Client attachment to therapist: Relations to transference and client recollections of parental caregiving. *J Couns Psychol* 50, 395–408.

Partie neuro-imagerie (IRMf) : Investigation des structures cérébrales impliquées dans la modulation de la perception douloureuse par les feedbacks empathiques d'autrui

La même manipulation expérimentale a été transposée en imagerie cérébrale (IRMf). Cette seconde partie est consacrée à l'analyse de ces données. Trois études complémentaires ont été réalisées afin d'identifier le système de modulation neuronale associé à l'effet des feedbacks empathiques sur la perception douloureuse. 1) Une analyse en composante indépendante (ICA), plus générale et testant les données sans *apriori* a été conduite ; 2) Les activations cérébrales et la connectivité fonctionnelle durant la perception douloureuse ont été comparées en fonction du contexte empathique ; 3) Une analyse de modularité a été réalisée pour représenter l'architecture du réseau cérébral de la douleur et évaluer l'impact des feedbacks empathiques sur celle-ci. Ces résultats sont déclinés dans trois études.

Chapitre 4 : Analyse en composante indépendante des réseaux neuronaux impliqués dans l'effet du feedback empathique sur la douleur

Résumé

But de l'étude

L'étude précédente en psychophysique a prouvé expérimentalement que les feedbacks empathiques d'autrui sont capables de réduire la perception douloureuse. L'objectif de cette étude est d'évaluer en imagerie fonctionnelle les corrélats neuronaux à l'origine de cette modulation. En absence d'hypothèse forte sur les régions impliquées dans cet effet, une analyse en composante indépendante (ICA), *sans a priori* a été conduite.

Méthodes

La même manipulation expérimentale (chapitre 1) a été transposée en IRMf. Trente-six sujets sains et naïfs ont reçu des stimulations thermiques nociceptives. Entre chaque stimulation, ils pouvaient entendre involontairement les commentaires des expérimentateurs qui étaient soit : neutre, empathique ou non-empathique. Une ICA a été réalisée pour séparer les signaux de sources différentes (composante) statistiquement indépendants les uns des autres. Les cartes spatiales obtenues ont été triées en fonction du décours temporel des commentaires empathiques et des stimulations douloureuses. La connectivité fonctionnelle entre les composantes isolées a été testée durant la douleur en fonction des conditions empathiques.

Résultats

Les feedbacks empathiques ont bien réduit significativement l'intensité de douleur perçue par les sujets. Une seule composante issue de l'ICA a, à la fois, son activité augmentée par les commentaires empathiques et est négativement corrélée à la perception douloureuse des sujets. Elle est composée des structures du réseau par défaut (DMN : vmPFC et Prec/CCP), du DLPFC et de l'insula postérieure. Sa connectivité fonctionnelle avec le réseau de la douleur est augmentée dans la condition empathique.

Conclusion de l'étude

Les résultats confirment l'effet de l'empathie et le non-effet de la non-empathie sur le ressenti douloureux avec une seconde population de sujet. La réduction de l'intensité douloureuse par les feedbacks empathiques passerait par des interactions entre un groupe de structures limité : le DMN, le DLPFC et l'insula postérieure. Les futures études permettront de comprendre le rôle de ces régions dans ce système de modulation.

Ce travail a donné lieu à un manuscrit en fin de préparation, qui sera prochainement soumis. *C. Fauchon, I. Faillenot, F. Chouchou, L. Garcia-Larrea, R. Peyron. Decrease of pain perception by others' empathetic feedback. A differential coupling of posterior insular cortex with a default mode network (In preparation for short communication)*

Decrease of pain perception by others' empathetic feedback. A differential coupling of posterior insular cortex with a default mode network

Abstract

In a previous study, empathetic feedbacks from others were shown to reduce pain intensity perception. Although subjective, this is an important influence in clinical setting and in caregivers to patient relationships. Here, we took fMRI measurements to investigate the brain systems involved in this positive modulation of pain perception. Thirty-six healthy subjects participated in an fMRI experiment dedicated to explore brain responses to pain. While they received thermal pain on their left hand, they could inadvertently overhear comments from the experimenters about themselves. These comments had either neutral, empathetic or unempathetic contents with regard to their pain. Specifically, hearing empathetic comments led to a significant reduction in pain ratings. An independent component analysis (ICA) was applied to fMRI data and IC maps (components) were sorted according to time courses of audio comments and painful stimulations. Considering that the empathetic condition did indeed modulate pain ratings, there must exist component(s) concurrently activated by the empathetic conditions and correlating with pain ratings. A single IC map with these characteristics was detectable in this study. It included the core of the default mode network (DMN: ventro-medial prefrontal cortex, the precuneus/PCC, DLPFC) and the right posterior insular cortex (pI). Posterior insular cortex contralateral has been repeatedly shown to encode for pain intensity and its interaction with the DMN could represent the support to mediate the empathetic feedback effect on pain perception. To test this hypothesis, functional network connectivity analysis (FNC) was conducted between this component and the component related to pain. We found that the inherent anti-correlation between these networks (DMN - pain matrix) was attenuated during empathetic condition, concomitantly with a lowered pain rating. These results suggest that modulation of pain perception by empathetic feedback may concern only a limited set of brain regions which may involved an interaction between the DMN and pI cortex.

Keywords: Empathetic modulations, thermal pain, fMRI, ICA, network connectivity

1. Introduction

Humans have the behavioural predisposition to estimate other's pain and to provide adapted care in order to reduce this distress. It is therefore largely assumed that empathic skills are crucial qualities for caregivers to be able to reduce pain of patients (Decety and Fotopoulou, 2015; Newton, 2013; Oh, 1991; Sohn, 2003; Stevenson, 2002; Tait, 2008). Consequently, educational programs and theories have emphasized on the major role of empathy to alleviate pain. On the opposite, it is intuitively considered that unempathetic attitudes could negatively influence pain perception. However, these assumptions did not receive clear experimental confirmations. In a recent study, we have addressed this issue by creating a dedicated setup which aim was to mimic a medical environment in which people enduring physical painful stimuli received empathetic or unempathetic feedbacks from others. Positive empathetic feedback was indeed in capacity of reducing pain intensity perception, in agreement with previous theoretical models (Edmond & Keefe, 2015; Vangronsveld & Linton, 2012) and experimental studies (see Krahé et al., 2013 for review), but unempathetic feedback did not induced changes in pain reports (Fauchon et al, 2017).

The neurobiological basis of perceiving empathetic feedback on pain has never been investigated previously. Here, we transposed the same experimental setup in functional magnetic resonance imaging (fMRI): Healthy naive subjects placed in the scanner were exposed to thermal noxious stimulations and could overhear the conversations between the experimenter's staff, because of an 'inadvertently' unlocked communication system. Experimenters' feedbacks perceived by the participants were relative to their pain with three different contents: Neutral, Empathetic or Unempathetic. The objective of this study was to investigate how empathetic or unempathetic comments could interact with the neural network evaluating pain intensity. In the absence of previous imaging studies addressing this issue, we had no clear predictions about the cortical network sustaining this modulatory effect on pain perception. Therefore, data were analysed with an Independent Component Analysis (ICA) approach, which allows to decompose the signal without apply any *apriori* on the data. Then, a Functional Network Connectivity (FNC) analysis was conducted in order to identify changes in cortical networks that may be associated with pain reductions in the empathetic conditions (and the absence of changes in cortical networks that may be associated with unchanged pain rating in the unempathetic conditions). One of our prediction was that brain regions implied by empathetic feedbacks must somehow interact with those involved to build the perception of pain intensity. The operculo-insular region, described both as a gate to the nociceptive network

(Frot et al., 1999, 2001; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Peyron et al., 2002) and as being competent for encoding pain intensities (Frot et al., 1999; Segerdahl et al., 2015) was an adequate candidate for these modulations to be exerted on, and to account for psychophysical findings.

2. Methods

2. 1. Participants

A total of 36 right-handed healthy subjects participated in the whole experiment, of whom six were excluded from analyses, because they did not adhere to the experimental manipulations (see below). Thirty participants (14 females, 16 males, mean age (SD)= 25.5 +/- 6.0 years), completed the study. All of them gave written informed consent according to the Declaration of Helsinki and received a compensation for their participation. The study was approved by the local Ethics Committee (CHU de Saint-Étienne, Comité de Protection des Personnes, Sud-Est 1, France). They had no depression or anxiety state according to the Beck questionnaire (Beck et al., 1988) and the State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970), respectively. Cardiac abnormality, neurological, psychiatric, chronic pain or mood disorders, were exclusion criteria.

2.2 Experimental procedures and Materials

Audio-scenarios and experimental setup have been validated in a previous psychophysical study (Fauchon et al., 2017). Briefly, volunteers undergoing a heat pain experiment in the fMRI could ‘inadvertently’ overhear discussions from the imaging staff who send them different empathetic feedbacks relative to their pain. They were unprepared to this situation. Subjects were scanned during three equivalent conditions in which the degree of empathetic feedback expressed by the observers was successively Empathetic (E) or Unempathetic (U). Neutral (N) conversations initiated the start of the recording to make the participants familiar with this situation of overhearing what should normally not be heard in an fMRI experiment (e.g. what is discussed outside between people of the radiological staff). Conditions were presented in counterbalanced order across subjects (‘N-E-U’ or ‘N-U-E’) to avoid bias of order of presentation. To initiate an interaction between volunteers and the experimenters, they were physically presented to each other just before the test. Thus, volunteers were able to attribute discussions to a group of persons (for more information, see Fauchon et al., 2017).

Each condition was divided in two sessions of eight min, representing a total of 6 runs (48 min) for the whole experiment. The functional runs were made of 12 thermal noxious stimuli alternated with 8 verbal stimuli. The term “verbal stimuli” referred to graduated and short pieces of verbal exchanges (comments of $27.4 \text{ s} \pm 14.3 \text{ s}$, range 10-50 s) between experimenters, interleaved with silences and background noise. Verbal stimuli ([VS] regressor) were delivered through high-quality headsets (Nordic Neuro Lab fMRI audio system, Neuro Device, Poland) with a pseudo-randomized Inter-Stimulus Interval (mean ISI = $51.7 \text{ s} \pm 33.1 \text{ s}$). Thermal noxious stimuli were delivered through a 30 X 30 contact probe (Pathway Pain & Sensory Evaluation System, Medoc Ltd., Advanced Medical System, Israel) on the back of the left hand and alternated between a baseline temperature of 32°C . During a pre-experimental phase, heat pain thresholds were determined by methods of limits, individually. Then, target temperatures were maintained for 15 seconds (including 5 s of ascending and descending ramps) and were set in order to obtain a stable pain perception, rated around 60/100 by the participants (mean $46.8 \pm 1.08^\circ\text{C}$, range 44-49). Noxious stimuli were delivered during the silent interval between verbal stimuli with a pseudo-randomized inter-stimulus interval (mean ISI_p = $23.0 \text{ s} \pm 12.9 \text{ s}$) to avoid any effect of anticipation. The time period between the end of noxious stimuli and the onset of verbal stimuli was also variable and ranged from 12 to 20 seconds. A computer with E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools, Inc.) was used to ensure the synchronisation of stimuli onset (noxious and verbal) and the online acquisition of pain ratings. At the end of the experimental session, each volunteer was interviewed during a debriefing conversation with the aim to assess whether they had adhered to the scenario and had perceived the different contexts. If they had, their data were considered for analysis, if not, they were excluded.

2.3 Behavioural data

Volunteers rated continuously their pain intensity by pressing two response-buttons (model Lumina LU400-PAIR; Cedrus Corporation, USA) with their (free) right hand. Pressing buttons filled or emptied a Visual Rating Scale (VRS) in a form of gauge displayed on a screen. Scores ranged from 0 (empty = no pain) to 100 (full = worst imaginable pain). VRS corresponded to a curve indicating pain intensity as a function of time, i.e. it reflected the period where the subjects felt and encoded their pain perception. It was considered as a regressor of interest in functional data analysis ([VRS] regressor). In addition, for each noxious stimulus, the peak values of pain scores were identified in order to compare the effect of condition on pain rating. The effect of conditions (N/ E/ U) on the subjective pain ratings was assessed using two-way, mixed design measures analysis of variance (ANOVA) with experimental conditions (N/ E/ U) as *within*

factor, and the order of conditions ('N-E-U' or 'N-U-E') as *between* factor. A Greenhouse-Geisser correction and Tukey post-hoc tests were performed following significant main effects or interactions ($p < 0.05$). Statistics were achieved with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Statistics 20 Inc, Chicago USA).

2.4 fMRI data acquisition, processing and analysis

fMRI acquisition: Subjects were scanned in a 3 T MR system (Prisma Siemens, Erlangen, Germany, EU) with 64-channels head/neck coil. Structural T1-weighted image was acquired for anatomical reference at the beginning of the experiment during the first session of neutral conditions with a 3D rapid gradient-echo sequence (MP-RAGE; TR = 2000 ms; TE = 2.24 ms, flip angle 8°, 192 sagittal slices, FOV = 230 mm, voxel size = 0.9x0.9x0.9 mm, matrix 256 X 256). Changes in blood oxygen level dependent (BOLD) T2* weighted MR signal were measured during the five next sessions, using an interleaved gradient echo-planar imaging (EPI) sequence (TR = 2200 ms, TE = 30 ms, voxel size = 3.0x3.0x3.0 mm, flip angle 90°, slices/volume 40). A total of 220 EPI volumes were acquired in each session.

Data pre-processing: The Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK) was used for image processing and analyses. For each subject, the two first scans were eliminated, then images were slice-time corrected, spatially realigned, normalized with the segmentation procedure into the MNI152 stereotaxic space and smoothed with a 6-mm FWHM Gaussian kernel. A high-pass temporal filtering with a cutoff of 128s was then applied. A design matrix was built in which onset and duration of noxious and verbal stimuli were convolved with hemodynamic response function (HRF). These signals were used in ICA.

Independent Component Analysis

An Independent Component Analysis (ICA) was performed on all the preprocessed fMRI data using the GIFT toolbox (Calhoun et al., 2001, version 1.4). Detailed methods of ICA decomposition using blind source separation in GIFT were previously described (Correa et al., 2007). It's called 'blind' because it aims to recover source signals from blends with mixing coefficient. ICA is a set of analytical methods for blind signal separation formed on the basis of assumed statistical independence of source signals (Brown et al., 2001). The diverse nature of the signals that contribute to fMRI recordings suggests that blind signal separation techniques could be used to isolate these different sources (McKeown et al., 2003). When applying ICA to fMRI the independent source signals are interpreted as networks of similar BOLD activity

(=independent components [ICs]). Thus, a single ICA component consists of a spatial map (i.e. distributed set of voxels) whose components are activated with the same time course. The signal sources are maximally independent spatially but their time courses can be correlated.

The ICA approach was considered here, in the absence of previous data on the present issue (i.e. the effect of empathetic feedbacks on pain). It has been described as providing a better sensitivity analysis than classical SPM analysis using a General linear model (GLM) because of more suppleness in time course analysis (Schmithorst and Brown, 2004; Kim et al., 2011). The aim was to find voxels presenting synchronous time-courses with experiment's regressors such as verbal stimuli [VS] and pain ratings [VRS]. It was investigated whether or not these ICs varied as a function of the empathetic conditions.

The number of ICs was set to 30 accordingly to the minimum description length and estimated for each subject and session ($MDL=30.2 \pm 3.7$). Intensity normalization was applied in order to maximize the reliability of components (Allen et al., 2010). The first step of analysis was a data reduction to decrease computational complexity using 2 successive temporal principal component analysis (PCA). The [IC] were computed with the Infomax algorithm (Belle and Sejnowski, 1995), reliability was ensured using 10 ICASSO iterations (Himberg et al, 2004) showing a stability index better than 0.95 for all components. In the last step, back-reconstruction was realized to compute time courses and spatial maps for each session and each component (Calhoun et al., 2009). The components showing noise pattern were removed on the basis of visual inspection of spatial maps and when the spectral power (equal to the ratio of low frequency power to high frequency power) calculated for each component was inferior to 2.

Components were sorted temporally according to the influence of stimuli (audio and pain) on their time-course. Multiple linear regression (MLR) were sorting criteria. Time-courses of [VS] and [VRS] regressors were convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF) and the ICA times courses were regressed on. This procedure led to a set of beta-weights associated with each regressors for each condition and subject. The beta-weight represents the degree of synchrony between both time courses, indicating the extent of engagement of the network during the stimulations. IC networks whose correlated significantly with both regressors ([VS] and [VRS]) were isolated, because they could show the brain structures involved in the interaction between empathetic feedbacks and pain modulation process. Thus, components are classified according to the R-square values and only significant were kept. Secondly, in order to explore the influence of experimental conditions on these components a one-way ANOVA repeated measures on beta-weights (β) was conducted with empathetic

conditions as *between* factor. Pearson correlation between Beta-weights and pain ratings averaged over subjects were computed.

Individual maps of these ICs were entered into a one sample t-test for the group in SPM after averaging the maps from 3 sessions of each subject. Results were thresholded at $p < 0.001$, corrected for multiple comparisons (FWE). Anatomical identification was done using both the Hammers (Hammers et al., 2003; Faillenot et al., 2017) and the Human Connectome Project atlases (HCP MMP 1.0; Glasser et al., 2016).

Functional network connectivity analysis

Functional network connectivity (FNC) analysis was performed with FNC toolbox (mialab.mrn.org) between components identified by temporal sorting to sustain the effect of empathetic context and components which represented the nociceptive brain network. The aim was to illustrate how the empathetic feedback may exert a top-down modulation on the nociceptive brain network leading to a modified pain perception. Even though ICs were independent, significant temporal correlations can exist between them. Specific temporal correlations were computed in a pairwise manner using a maximal lagged correlation approach within subject (Demirci et al., 2009; Jafri et al., 2008). Component time courses were filtered through a band-pass filter, with cut-off frequencies set at 0.008 Hz and 0.227 Hz. Maximal correlation value was saved for each time course pair and subject. To determine which networks were significantly connected and varied according to experimental conditions at the group level, we used one sample t-test and paired test for each of the pairwise combinations (p -value < 0.05 FDR corrected).

3. Results

3. 1. Behavioral

VRS ratings varied significantly according to conditions ($F(2,28) = 3.89$; $p = 0.026$). The order of presentation did not interact with conditions ($F(2,28) = 0.59$; *ns*). Post-hoc (Tukey) tests showed a significant decrease (-12%) of pain ratings in the Empathetic condition as compared to the Neutral one ($p = 0.007$) and Unempathetic ($p = 0.047$) settings. No difference was found between Unempathetic and Neutral conditions ($p = 0.2$).

3.2. Cortical network implied in empathetic comments and modulation on pain perception.

Of the 30 ICs were removed because their spatial map showed noisy pattern. The 18 remaining ICs appeared “physiological” and were sorted according to their correlations with external regressors “verbal stimuli” (VS) and “Visual rating” (VRS). Six components had a temporal course significantly correlated with [VS] or [VRS] regressors ($R^2 > 0.17$; $p < 0.001$). Among them, IC 1 was the network which had the greatest R-square for verbal stimuli [VS] ($R^2 = 0.53$), and included temporal areas including the supratemporal plane and the Helch’s gyrus (Fig 1, left). IC 21 showed the best correlation coefficients with the pain scores [VRS] ($R^2 = 0.38$), and comprised the core structures commonly called the ‘pain matrix’, i.e. the posterior and anterior operculo-insular cortex, the mid-cingulate gyrus and adjacent SMA, as well as small sectors of the thalamus, the prefrontal cortex and temporo-parietal junction (Fig. 1, right panel).

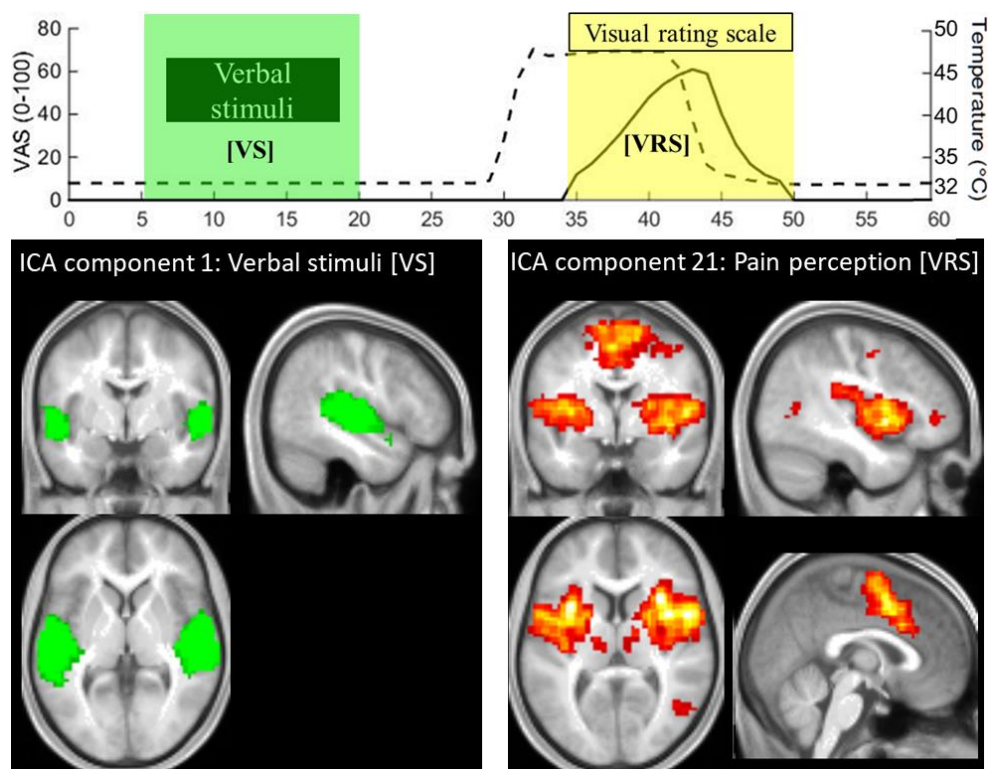


Fig. 1. Independent component 1 and 21 showing respectively an effect of verbal stimuli [VS] and pain perception [VRS]. Representation of regressor during the experiment and their corresponding activation maps (thresholded at $p < 0.001$, FWE) sorted in the ICA components. IC 1 mainly activated the primary auditory cortex (Heschl). IC 21 mainly activated the posterior and anterior insular cortex, the parietal opercular region and the median cingulate cortex.

A single IC map (component 27) was found to be (a) correlated significantly with both regressors of interest ([VS] & [VRS]), and (b) significantly modulated in its beta weights as a function of experimental condition ($F(2,28) = 4.99$; $p = 0.007$; see Fig. 2. B). Time course of IC 27 was positively correlated with the verbal regressor [VS] ($R^2 = 0.40$, $p < 0.001$) and

negatively with the pain ratings regressor [VRS] ($R^2 = 0.25$, T value = -8.43, $p < 0.01$; Fig. 2). Direct comparisons of the contexts revealed that the strength of correlation was stronger during the empathetic feedback as compared to both neutral and unempathetic conditions (Post-hoc paired t-test, $p = 0.0002$ and $p < 0.0001$ respectively).

IC map 27 was composed of the core structure of the Default Mode Network (DMN: the precuneus/posterior cingulate cortex (Prec/PCC), the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) and the angular gyrus), the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the right posterior insular cortex (pI) (FWE $p = 0.001$, voxel corrected, see Fig. 2. A). Cluster activation within pI was mainly located in ALG subdivision based on Hammers atlas (Faillenot et al., 2016). The strength of correlation was increased with pain ratings ($R^2 = 0.19$, $p = 0.02$) indicating that the more painful is the sensation, the more is this network influenced by the stimuli.

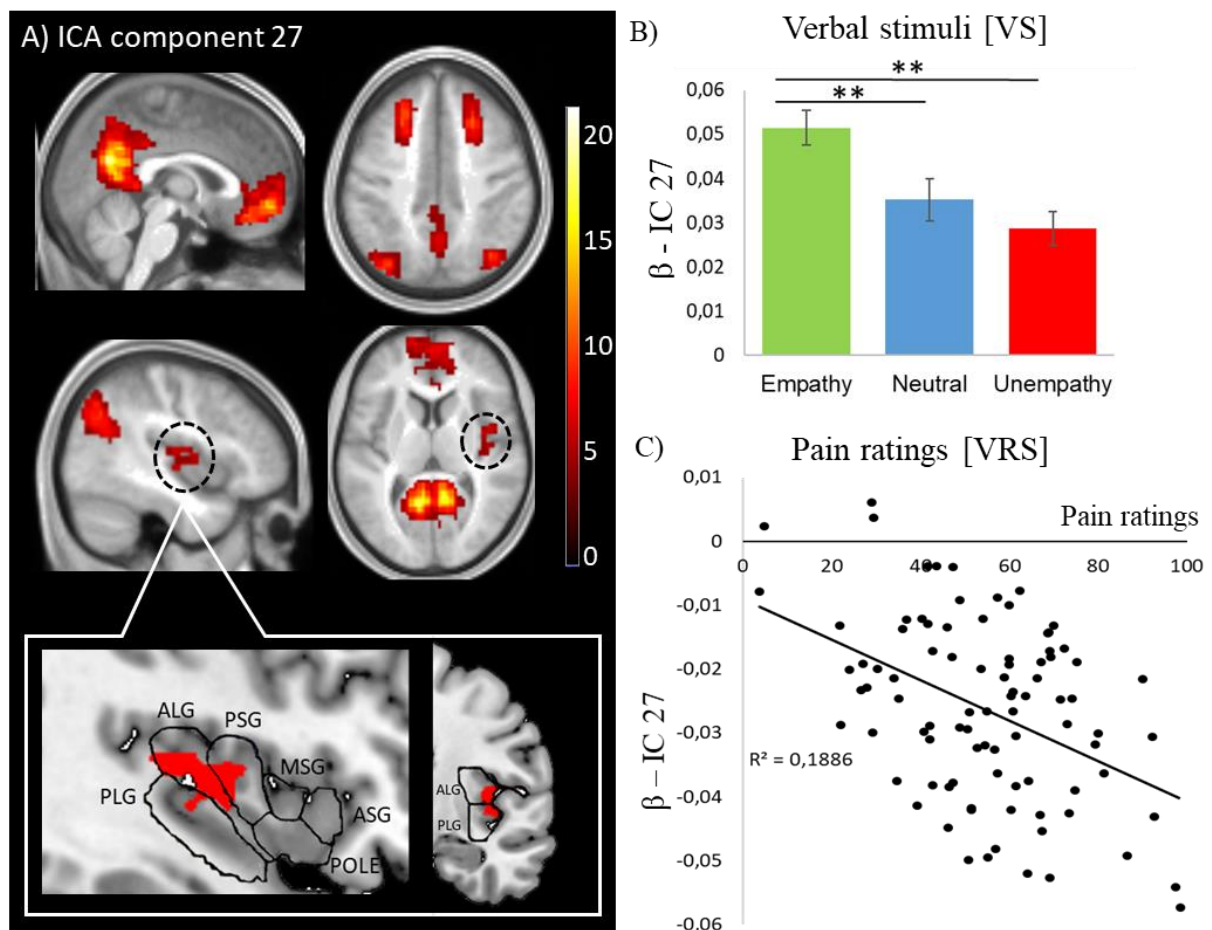


Fig. 2. Independent component 27 showing an interaction between empathetic feedbacks and pain perception [VRS]. A) Representation of IC 27 activation maps (thresholded at $p < 0.001$, FWE) with insular cortex subdivision (Faillenot et al., 2017). The activations were located in the dorsal posterior insular cortex (Anterior Long Gyrus (ALG)), the dorso lateral prefrontal cortex and the core structure of the default mode network: the posterior cingulate cortex/ Precuneus and the ventro-medial prefrontal cortex. B) Mean [VS] beta-weights (\pm SEM) according to empathetic conditions, strength of correlation was significantly increased in empathy as compared to neutral and unempathetic condition (** $p < 0.01$). C) Significant negative correlation between IC 27 map and subjects pain perception.

3.3. Empathetic feedback effect on functional connectivity (FNC) with pain network

IC 27 showed a significant and negative functional correlation with the pain network IC 21 ($R^2 = 0.25$, $p = 0.02$), but not with other IC maps which correlated with the pain stimuli such as the IC 23 ($R^2 = 0.12$, $p = 0.16$). The positive functional connectivity between these two circuits was increased in the empathetic condition as compared to the neutral ($p < 0.001$), but not significantly changed with the unempathetic condition ($p = 0.12$). This corresponded to a lowered IC 27 – IC 21 anti-correlation during empathetic condition. There was no significant difference in this FNC between neutral and unempathetic condition ($p = 0.08$).

4. Discussion

This study confirms that receiving positive feedbacks from others decreases the perceived intensity of pain whereas unempathetic feedbacks does not change pain ratings. The magnitude of pain relief (-12%) is consistent with results reported in our previous behavioral study (Fauchon et al., 2017) and gives further evidences for the beneficial effects of an empathetic support. This study, however, does not simply replicate previously published findings. The ICA analysis reveals that during empathetic comments, the DMN, DLPFC, and the right posterior insular cortex are involved in a common functional network that increase its activity as compared to the neutral and the unempathetic condition. Furthermore, this network was negatively correlated to the pain perception of subjects and change this functional connectivity during empathetic condition. Altogether, these results support that empathetic feedbacks from others engage DMN – posterior insula interaction that change the individual experience to pain.

A first step was to dissociate the functional networks recruited during auditory and pain processes. Temporal regression sorted the networks according to these two modalities and the most representative in each were considered (see Fig. 1). Acute pain experience induced activations (IC 21, Fig. 1) of all the expected brain structures described in the literature (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007; Wager et al., 2013), namely SII, the anterior and posterior insular cortices, mid-CC, SI and prefrontal cortices. Brain activations that correlated with periods of hearing experimenters' comments are basically located in the primary auditory cortices including Heschl area (Alho et al., 2014)(IC 1, Fig. 1).

The network of brain structures represented by IC 27 is different since it includes encoding information related to pain intensity and empathetic feedbacks. This network increased its activity during empathetic feedback as compared to neutral or unempathetic conditions (Fig. 1). It is the only one to be, in addition, correlated negatively with the pain perception of subjects

and changed in function of type of comments. Thus, IC27 is influenced by the two concurrent processes of the study, namely the empathetic context and pain modulation. Interestingly, IC27 being more strongly activated in empathetic condition and more de-activated as a function of pain intensity, it could potentially explain the main psychophysical effect of empathetic feedbacks on pain reports. IC27 includes the core structure of the default mode network (DMN: PCC/prec and the vmPFC), the DLPFC bilaterally and the right dorsal posterior insular cortex (ALG) that has been repeatedly reported as receiving nociceptive inputs from the periphery (Bastuji et al., 2016; Frot et al., 1999, 2001). Such association reflect here the likely system of interaction between empathetic feedback integration and pain perception reevaluation.

Antinociceptive effect of Empathetic feedback engage changes in DMN-Insula connectivity

Associated activation in the right posterior insular cortex cannot be attributed to the executive or DMN networks because it has never been reported as such. Conversely, with an activation contralateral to the thermal stimulation side, it may likely illustrate pain-related processes and relevant in the case of our paradigm. In fact, this region has been repeatedly reported as recruited for pain intensity coding (Frot et al., 1999; Pomares et al., 2013; Segerdahl et al., 2015). It is one of the more prone to respond to pain (Mazzola et al., 2012; Peyron et al., 2000) and likely the main sensory components of the pain network (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). It receives early nociceptive inputs from the thalamus (Craig et al., 2000; Craig, 2014; Frot et al., 1999), and it is the likely human homolog of the nociceptive regions identified from animal studies (Dum et al., 2009; Evrard et al., 2014). The increase of connectivity between the DMN and posterior insula could reflect a control system of pain perception on the early stages of pain integration. Previous reports have shown similar relationship between the DMN and suppression of sensory cortical activity (Chadick and Gazzaley, 2011). For instance, during a selective attention task (ignored or remembered an image of a face) areas belonging to the DMN (vmPFC and the PCC) show higher functional connectivity with the fusiform face area if the task requires one to ignore the stimuli (Chadick and Gazzaley, 2011). Disruption of DMN-insula connectivity has been also shown in clinical pain (Hemington et al., 2015; Loggia et al., 2013).

The fact that subjects exhibited higher DMN – DLPFC – posterior insula activity during empathetic feedback may reflect a control system taking place in preparation for the forthcoming thermal stimulation. These activities generated by integrating Empathetic feedbacks, could pre-condition the future response of pI, possibly through a filtering of the incoming nociceptive signal or through inhibitory activities in this area known to receive the

nociceptive inputs from the periphery (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). More precisely, the insular subdivision ALG (Anterior long gyrus) involved here, possibly in a pre-conditioning processing was previously described in neuroimaging to encode for pain (Mazzola et al., 2012) and its magnitude (Segerdahl et al., 2015). Such a mechanistic proposition to explain our findings would appear to be pain-protective, since the more the pain is perceived as intense the more this network is deactivated (Fig. 2C).

Cognitive tasks with a high attentional load may require high activation levels of DLPFC (Miller and Cohen, 2001). This part of the central executive network (Fox and Raichle, 2007; Rainville et al., 1999) can be considered as a balance between executive functions and DMN (Chen et al., 2013). The DLPFC may be recruited after hearing the empathetic feedback in order to induce change in the DMN. The DMN is an anticorrelated network that is normally active at rest and deactivated during various tasks or salient events, including acute pain (Kong et al., 2010; Kucyi and Davis, 2015; Peyron et al., 1999) or attention (Posner and Dehaene, 1994 ; Gusnard & Raichle, 2001 ; Raichle and Gusnard, 2005). It exhibits progressive decrease in activity as perceived pain intensity increased (Coghill et al., 1999). The DMN is commonly in self-oriented attention process which can regulate brain activity (Posner and Dehaene, 1994) and it has been extensively associated with nociceptive functions. A recent work of Kucyi and Davis (2015) described the notion of ‘dynamic pain connectome’ and highlighted the importance of dynamic communication amongst brain subnetworks, particularly with the DMN in the pain experience. The analysis of functional connectivity has shown logically that our network of interest (DMN – DLPFC – posterior insula) was negatively correlated to the pain network (IC 21). According to psychophysical results, the anti-correlation between these two networks was minimized in empathetic condition, a modulation of functional connectivity that has been previously reported to activate antinociceptive process (Kucyi et al., 2013). In fact, the disengagement of attention from pain is associated with a decrease of pain-induced DMN deactivation, that cause engagement of pain controls (Kucyi et al., 2013). In the same vein, the empathetic feedbacks could facilitate the disengagement of subject’s attention to thermic painful stimulation.

The core structure of DMN (vmPFC and PCC/prec) plays a critical role in perspective taking and its activity is linked with perceived support from others (Che et al., 2014). It is responsive to feeling of “safety” when people receive support from others during negative situations such as stress or threat (Eisenberger, 2013 for review). Thus, it would make sense

that these structures may integrate the content of empathetic feedbacks, but the present results do not allow to confirm this assumption.

To conclude, the association of DMN, DLPFC and the posterior insular cortex in a common functional network was likely involved in the decrease of subject's pain perception by others' empathetic feedbacks. Positive comments from others recruited this network which correlated negatively with pain ratings, that cause a decrease of its deactivation during pain. This change of interaction with the DMN may reflect a control system which induced antinociceptive effects directly on the posterior insula, and thus decrease the intensity of pain perceived. Future studies will investigate the specific interactions within these structures engaged by the perceive of empathetic support during pain experience.

Acknowledgements

The study was made possible thanks to funding from Institut UPSA de la douleur, Novartis France, a logistic support from the Labex CORTEX (ANR-11-IDEX-0007) and a PhD grant from the Academic Research Community (ARC-2) of Region Rhône-Alpes, France.

References

- Alho, K., Rinne, T., Herron, T.J., Woods, D.L. (2014). Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: A meta-analysis of fMRI studies. *Hear Res* 307, 29–41.
- 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, 463–463.
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum Brain Mapp*.
- Beck, A.T., Steer, R., Garbin, M. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8, 77–100.
- Brown, G.D., Yamada, S., Sejnowski, T.J. (2001). Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci* 24, 54–63.
- Chadick, J.Z., Gazzaley, A. (2011). Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. *Nat Neurosci* 14, 830–832.
- Che, X., Zhang, Q., Zhao, J., Wei, D., Li, B., Guo, Y., Qiu, J., Liu, Y. (2014). Synchronous activation within the default mode network correlates with perceived social support. *Neuropsychologia* 63, 26–33.
- Chen, A.C., Oathes, D.J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z.-W., Williams, L.M., Glover, G.H., Deisseroth, K., Etkin, A. (2013). Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 19944–19949.
- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., Iadarola, M.J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934–1943.

- Craig, A.D. (2014). Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. *J Comp Neurol* 522, 36–63.
- Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3, 184–190.
- Decety, J., Fotopoulou, A. (2015). Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Front Behav Neurosci* 8.
- Demirci, O., Stevens, M.C., Andreasen, N.C., Michael, A., Liu, J., White, T., Pearlson, G.D., Clark, V.P., Calhoun, V.D. (2009). Investigation of relationships between fMRI brain networks in the spectral domain using ICA and Granger causality reveals distinct differences between schizophrenia patients and healthy controls. *NeuroImage* 46, 419–431.
- 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, 14223–14235.
- Edmond, S.N., Keefe, F.J. (2015). Validating pain communication: current state of the science. *PAIN* 156, 215–219.
- Eisenberger, N.I. (2013). An Empirical Review of the Neural Underpinnings of Receiving and Giving Social Support: Implications for Health. *Psychosom Med* 75, 545–556.
- Evrard, H.C., Logothetis, N.K., Bud Craig, A.D. (2014). Modular architectonic organization of the insula in the macaque monkey: Architectonic organization of macaque insula. *J Comp Neurol*, 64–97.
- Fauchon, C., Faillenot, I., Perrin, A.M., Borg, C., Pichot, V., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2017). Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neurosci*.
- Fox, M.D., Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700–711.
- Frot, M., Garcia-Larrea, L., Guénot, M., Mauguière, F. (2001). Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli: a study using intra-cerebral recordings. *Pain*, 65–73.
- Frot, M., Rambaud, L., Guénot, M., Mauguière, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 110, 133–145.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *PAIN®* 154, S29–S43.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2:685–694.
- Hemington, K.S., Wu, Q., Kucyi, A., Inman, R.D., Davis, K.D. (2015). Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms. *Brain Struct Funct*.
- Jafri, M.J., Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage* 39, 1666–1681.
- Kong, J., Loggia, M.L., Zyloney, C., Tu, P., LaViolette, P., Gollub, R.L. (2010). Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain* 148, 257.
- Krahé, C., Springer, A., Weinman, J.A., Fotopoulou, A. (2013). The Social Modulation of Pain: Others as Predictive Signals of Salience – a Systematic Review. *Front Hum Neurosci* 7.
- Kucyi, A., Davis, K.D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci* 38, 86–95.
- Kucyi, A., Salomons, T.V., Davis, K.D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc Natl Acad Sci* 110, 18692–18697.

- Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D., Napadow, V. (2013). Default mode network connectivity encodes clinical pain: An arterial spin labeling study: *Pain* 154, 24–33.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Mauguiere, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield’s observations revisited. *Brain* 135, 631–640.
- McKeown, M.J., Hansen, L.K., Sejnowski, T.J. (2003). Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol* 13, 620–629.
- Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167–202.
- Newton, B.W. (2013). Walking a fine line: is it possible to remain an empathic physician and have a hardened heart? *Front Hum Neurosci* 7.
- Oh, V.M. (1991). Magic or medicine? Clinical pharmacological basis of placebo medication. *Ann Acad Med Singapore* 20, 31–37.
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F.G., Sindou, M., Laurent, B., Mauguière, F. (2002). Role of Operculoinsular Cortices in Human Pain Processing: Converging Evidence from PET, fMRI, Dipole Modeling, and Intracerebral Recordings of Evoked Potentials. *NeuroImage* 17, 1336–1346.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.-C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguière, F., Michel, D., Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: Sensory and attentional networks. *Brain* 122, 1765–1780.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 30, 263–288.
- Pomares, F.B., Faillenot, I., Barral, F.G., Peyron, R. (2013). The “where” and the “when” of the BOLD response to pain in the insular cortex. Discussion on amplitudes and latencies. *NeuroImage* 64, 466–75.
- Posner MI, Dehaene S. (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci*, 1994; 17: 75–9
- Raichle, M.E., Gusnard, D.A. (2005). Intrinsic brain activity sets the stage for expression of motivated behavior. *J Comp Neurol* 493, 167–176.
- Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 11, 110–125.
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 18, 499–500.
- Sohn, W. (2003). [Current pain therapy in the doctor’s office]. *MMW Fortschr Med* 145 Suppl, 67–70.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Paolo Alto Calif Consult Psychol Press*.
- Stevenson, A.C.T. (2002). Compassion and patient centred care. *Aust Fam Physician* 31, 1103–1106.
- Tait, R.C. (2008). Empathy: necessary for effective pain management? *Curr Pain Headache Rep* 12, 108–112.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391.
- Vangronsveld, K.L., Linton, S.J. (2012). The effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect. *Eur J Pain* 16, 239–246.
- Wager, T.D., Atlas, L.Y., Lindquist, M.A., Roy, M., Woo, C.-W., Kross, E. (2013). An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. *N Engl J Med* 368, 1388–1397.

Chapitre 5 : Etude des régions cérébrales répondant à la modulation douloureuse par l'empathie d'autrui, comparaison de leurs connectivités fonctionnelles

Résumé

But de l'étude

Le but de cette étude est de compléter les résultats de la précédente analyse (chapitre 4) d'imagerie en composante indépendante (ICA). L'effet des feedbacks empathiques sur la perception douloureuse impliquerait des interactions entre les structures du default mode network (DMN : vmPFC et Prec/PCC), le DLPFC et l'insula postérieure. Nous avons donc étudié l'hypothèse d'un tel système de modulation en comparant les activations fonctionnelles en fonction du contexte empathique et en comparant la connectivité fonctionnelle de ces structures clés.

Méthodes

Les activations cérébrales douloureuses ont été dissociées entre la réception et l'évaluation de l'intensité du stimulus nociceptif. Ces dernières liées à la perception ont été comparées en fonction des conditions empathiques. La connectivité fonctionnelle durant la douleur a été comparée selon les conditions entre : le vmPFC, le Prec/PCC, le DLPFC, SII, CCM, l'insula postérieure et antérieure.

Résultats

Les commentaires audio et les stimuli douloureux ont bien activé les aires auditives et celles du réseau douleur. Seul le Prec/PCC permet de distinguer la perception douloureuse entre les contextes empathiques et non-empathiques. La connectivité fonctionnelle est significativement modifiée par les feedbacks empathiques entre pI, aI, vmPFC et PCC/Prec.

Conclusion de l'étude

Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'ICA (chapitre 4) et montrent que l'effet de l'empathie sur la douleur passe par un groupe de structures déterminé. Ils mettent l'accent sur le rôle du PCC/Prec pour intégrer le contenu des feedbacks empathiques. Cette structure pourrait entraîner un mécanisme de contrôle via le vmPFC sur les premières structures d'intégration du stimulus nociceptif : l'insula postérieure, et ainsi modifier l'évaluation de la perception douloureuse : insula antérieure.

Ce travail a donné lieu à un manuscrit en cours de préparation. *C. Fauchon, I. Faillenot, D. Meunier, L. Garcia-Larrea, R. Peyron. How does an empathetic feedback from others alleviate my pain? Evidences from an fMRI experiment*

How does an empathetic feedback from others alleviate my pain? Evidences from an fMRI experiment

Abstract

Aim of the study: Empathetic feedbacks from experimenters delivered during a pain test in fMRI were shown to influence positively the intensity of pain perceived on healthy subjects. This pain modulator factor plays an important role in clinical setting. In a previous analysis, Independent Component Analysis approach suggested that the empathetic feedback effect on pain involved an interaction between the core structure of the default mode network (DMN): vmPFC and Prec/PCC, the DLPFC and the posterior insular cortex. These structures would constitute the substrate to integrate the context and to mediate a reappraisal of the individual experience to pain. Following these first results, the present study wants to provide further evidence on this process. Therefore, specific brain regions involved in each experimental task allowing to discriminate the empathetic situations were investigated.

Methods: Brain activations to heat noxious stimuli were parsed between nociceptive reception and pain perception estimation. BOLD activations related to pain intensity assessment were compared between the three experimental conditions: neutral, empathetic or unempathetic. Functional connectivity induced by pain stimulation was compared according to empathetic conditions and among brain structures identified as playing a role in pain perception decrease.

Results: Brain activities in relation with hearing audio comments were located in lateral temporal cortices, bilaterally, in medial prefrontal cortex and in precuneus. Brain activations related with encoding nociception were mostly localized in the left SII and posterior insular cortex, whereas the anterior insular cortex and the medial cingulate cortex (MCC) were activated relative to pain ratings. Both empathetic and unempathetic context significantly increased the activation of the right anterior insular cortex and posterior parietal cortex. Only the activation of the posterior cingulate cortex / Precuneus allowed to distinguish pain perception in these two opposite contexts. A comparison of functional connectivity showed significant changes of interaction between brain regions: pI, aI, vmPFC and PCC/Prec in empathetic conditions.

Conclusion: These results are consistent with ICA findings and highlighted the role of these structures in the empathetic feedback effect. Together, these data suggest that empathetic (rather than unempathetic) feedbacks from others initiated cerebral mechanisms (PCC/Prec) involving an interaction between the default mode network (vmPFC) and the first structures that encode nociception such as the posterior insula in order to induce a control/reappraisal of the individual experience to pain (anterior insula).

1. Introduction

As empathetic effects occur mainly in clinical setting, they have important implications for health and pain management. In order to corroborate this assessment a dedicated experiment was created and provided clear experimental confirmations that receiving empathetic feedbacks from others could actually reduce pain intensity perception (Fauchon et al., 2017). Some works have studied the neural underpinnings involved in different related forms of positive behavior and their effects during negative situations such as stress or threat (see Eisenberger, 2013 for review), but rarely on pain. Therefore, very few researches have examined the neurobiological bases of perceiving empathetic support on pain. In a previous study (Chapter 4), we have confirmed that empathetic feedbacks from experimenters were able to reduce pain perception of healthy subjects during fMRI acquisitions. Independent component analysis (ICA) approach was used in order to isolate the cerebral networks that convey pain perception decrease. The results suggested that the empathetic feedback effect on pain involved an interaction between the core structure of the default mode network (DMN): vmPFC and Prec/PCC, the DLPFC and the posterior insular cortex (pI). The fact that subjects exhibited higher DMN – posterior insula connectivity during empathetic feedback may reflect a control system setting up to anticipate pain stimulation. Thus, we have hypothesized that the DMN integrated empathetic feedbacks, which likely pre-conditioned the future response of pI. The aim of this study was to investigate this assumption in order to provide further evidences on this pain modulatory mechanism.

Functional imaging studies show that multiple brain regions are activated and modulated by nociceptive stimuli (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Peyron et al., 2000). In order to study the empathetic feedback influence on the different steps of pain process, brain activations to heat noxious stimuli were separated between nociceptive reception and pain perception assessment. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) activations related to pain intensity assessment were compared according to three experimental conditions: neutral, empathetic or unempathetic. Then, functional connectivity induced by pain stimulation was studied according to empathetic conditions and among brain structures identified as playing a role in pain perception decrease.

One of our theories was that brain regions involved in empathetic feedbacks must somehow interact with those involved in nociceptive processing to be able to influence the perception of pain intensity. The main element was the posterior insular cortex because it receives the first nociceptive inputs from the spinothalamic tract and has been shown as being one of the most specific structure to pre-encode for pain intensity (Frot et al., 1999; Segerdahl et al., 2015). In

addition, we hypothesized that the Prec/CCP, vmPFC and DLPFC could be the support to integrate the empathetic feedbacks from others because these structures are involved in inferring and representing the states of self-awareness and other people's too (Kawamichi et al., 2016; Ruby and Decety, 2001; Vogt et al., 2006).

2. Methods

This study analyses with different approaches the same set of fMRI. To have more information on subjects, experimental processes (fMRI acquisition) and materials, please see chapter 4.

2.1 fMRI data processing and analysis

Briefly, participants placed in the scanner were exposed to thermal noxious stimulation and could overhear in their headphones the conversations of the staff of experimenters. Experimenters' comments/feedbacks perceived by the participants were relative to their pain with three different contents: Neutral, Empathetic or Unempathetic.

Stimuli of interest for the general linear model (GLM)

Each condition was divided in two sessions of eight min, representing a total of 6 runs (48 min) for the whole experiment (see Fig. 1A). The functional runs were composed of 12 thermal noxious stimuli alternated with 8 verbal stimuli.

Verbal stimuli [VS]: The term "verbal stimuli" referred to graduated and short pieces of verbal exchanges (comments of $27.4 \text{ s} \pm 14.3 \text{ s}$, range 10-50 s) between experimenters, interleaved with silences and background noise.

Pain stimuli: Heat noxious stimuli (mean $46.8 \pm 1.08^\circ\text{C}$, range 44-49) were maintained for 15 seconds (including 5 s of ascending and descending ramps) and were delivered during the silence interval between verbal stimuli. The time period between the end of noxious stimuli and the onset of verbal stimuli was also variable and ranged from 12 to 20 seconds.

Pain perception ratings: Volunteers rated continuously their pain intensity by pressing two response-buttons (model Lumina LU400-PAIR; Cedrus Corporation, USA) with their free right hand. Pressing buttons filled or emptied a Visual Rating Scale (VRS) gauge-shaped displayed on a screen. Scores ranged from 0 (empty = no pain) to 100 (full = worst imaginable pain). A computer with E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools, Inc.) was used to ensure the synchronisation of stimuli onset (noxious and verbal) and the online acquisition of pain ratings (VRS).

First-level individual analyses: The within-subject GLM design matrix incorporated the functional sessions corresponding to experimental conditions, including each three regressors of interest. The first regressor described Verbal Stimuli [VS]. Multiple brain regions are activated by a nociceptive stimuli and reflect different processes until the final pain perception (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007). Most pain neuroimaging studies, did not attempt to distinguish the part of brain responses related to the representation of the nociceptive stimuli from those corresponding to the evaluative part of the stimulation. However, continuous pain perception rating during the experiment provides a solution to separate the activations. In this study pain stimuli were split into two regressors with the aim to capture mainly the brain activity related to the subjective assessment of painful stimuli (Mumford et al., 2015). Accordingly, the second regressor described the onset of Thermal Noxious Stimuli [TNS] that is considered as non-painful by the subjects (VRS=0) and encoding nociception. The third regressor [VRS] described pain ratings (VRS \neq 0, see Fig 1A), corresponding to the period when the subjects felt and scored their pain (=encoding pain magnitude ratings). These three regressors and head movement parameters were combined with both canonical hemodynamic response function (hrf) and its time-derivative.

Second-level group effect analyses were performed to assess the effects of the empathetic conditions (N, E, U) on the cerebral response to pain perception [VRS]. Contrast analyses between experimental conditions were estimated at voxel level by paired sample *t*-tests. The SPM {*z*} maps were thresholded at $p < 0.001$ and clusters that survived FWE correction for multiple comparisons ($p < 0.05$) were reported. These comparisons allowed to identify the specific neural activations and deactivations associated with empathic and unempathetic feedback effects on pain perception. Anatomical identification was done using both the Hammers (Hammers et al., 2003) and the Human Connectome Project atlases (HCP MMP 1.0; Glasser et al., 2016).

2. 3. Functional connectivity analysis

2. 3. 1. Comparison of functional connectivity

We measured the level of co-activation of fMRI time-series between brain areas identified as conveying the effect of empathetic context on pain. From ICA results (study 5), the main hypothesis was that the empathetic feedback may exert a top-down modulation on nociceptive brain regions such as the operculo-insular cortices that were, in addition, unvariably and precociously associated with pain (see Fig. 2. [TNS]).

VOIs selection: Functional connectivity was studied using brain structure associated with the magnitude of pain rating ([VRS] regressor). In our study, these structures corresponded to the anterior insula (aI) and the mid-cingulate cortex (MCC) (see Fig. 1B). The parietal operculum (OP) and the posterior insula (pI) were the first area that encoded nociception (see Fig. 2. [TNS]). Operculo-insular region is considered in Human neuroimaging studies as one of the more prone to respond to pain (Frot et al., 1999; Mazzola et al., 2012; Peyron et al., 2000; Segerdahl et al., 2015). This region receives the most important spinothalamic projections in primates (Dum et al., 2009). It also receives the earliest input of the nociceptive signal to the brain (Frot et al., 1999).

For the other regions, it would be more speculative to predict the set of brain areas that should be involved in pain modulations through the empathetic feedback, simply because evidences are lacking from previous studies. We therefore chose not to define a priori regions. Clusters from SPM contrast and ICA analysis (see IC 27 map, chapter 4) with significant activations were considered for VOI definition, if they directly correspond to meaningful psychophysical findings and if they were potentially able to mediate empathetic modulations on pain. Thus, the main activation clusters of the ventro medial prefrontal cortex (vmPFC), the precuneus / posterior cingulate cortex (Prec/PCC) and the DLPFC were considered in the analysis. VOIs were defined on the basis of their activation peak and corresponding HCP parcellation of the brain (Glasser et al., 2016). These brain regions (VOIs), represented a short part of the whole functional network but focused on areas that specifically contributed to our effect. They were included bilaterally in the functional model analysis (see Table in Fig. 3).

2. 3.2 Time-series extraction, correlation matrices, weighted signed modularity

Analysis design was achieved under the open-source python package nipy (Gorgolewski et al., 2011), allowing to build ad-hoc neuro-imaging processing pipelines. Neuropype-graph project was used for extracting time-series over VOIs and computing functional connectivity matrices analysis.

Time series: Time-series averaged over the voxels within the VOIs were extracted for each of the participants. Head movement parameters (rotation and translation), as well as average signals in the white matter and CSF were regressed out from VOI time series, and the residuals of the regression were kept. Residuals were then high-pass filtered (> 0.01 Hz) to remove the scanner drift component of the signal and normalized (Z-score) for each experimental condition.

Task-based functional connectivity: We computed functional connectivity relative to pain stimuli using weighted correlations for each experimental condition (N, E, U) (Dodel et al., 2005; Meunier et al., 2014). This corresponds to computing Pearson correlation between two-time series over the whole session, weighting the contributions of each time points by the pain stimuli regressor, giving more influence to periods where the regressor is high, and lower influence when the regressor is low or null. The pain stimuli regressor was convolved with a canonical hrf and only the positive and null parts of the hrf were used to compute weighted correlations of VOI structure time-series pairs. This resulted in a set of correlation matrices (14 X 14) for each condition (see Fig. 3).

Statistic comparison: Weighted correlation matrices were compared in experimental conditions (N/E/U) with paired sample T test. A false positive correction for multiple comparisons, limiting the risk of type II errors, was retained, because it has been demonstrated to be a suitable threshold in order to determine the significance of connectivity results (Bassett and Lynall, 2013).

3. Results

3. 1. fMRI – BOLD responses to verbal and pain stimuli irrespective of empathetic conditions

Verbal stimuli [VS]: produced BOLD increases activity in audio-related brain regions (see Fig. 1B). The largest clusters activations (FWE $p < 0.01$, voxel level) were found bilaterally in the middle part of superior temporal gyrus (including primary auditory cortex), the superior frontal gyrus, the internal part of superior parietal gyrus, the posterior cingulate gyrus and the left inferior frontal gyrus.

Thermal stimuli [TNS]: brain regions were activated with the experience of physical pain. The largest clusters activations (FWE $p < 0.01$, voxel level) were found bilaterally in the lateral thalamus, the frontal and parietal operculum, the posterior and anterior part of insular cortex, the posterior and mid cingulate cortex, primary somatosensory and motor cortex, middle frontal gyrus (Fig. 1B).

Pain ratings: [VRS] across the scanning session was associated positively (FWE $p < 0.01$, voxel level) with a bilateral activity in the anterior insular cortices (short gyri MI, AVI with a part of frontal operculum), the right mid cingulate cortex, middle (and superior) frontal gyrus (Fig. 1B). For a complete description see Table 2 in additional material.

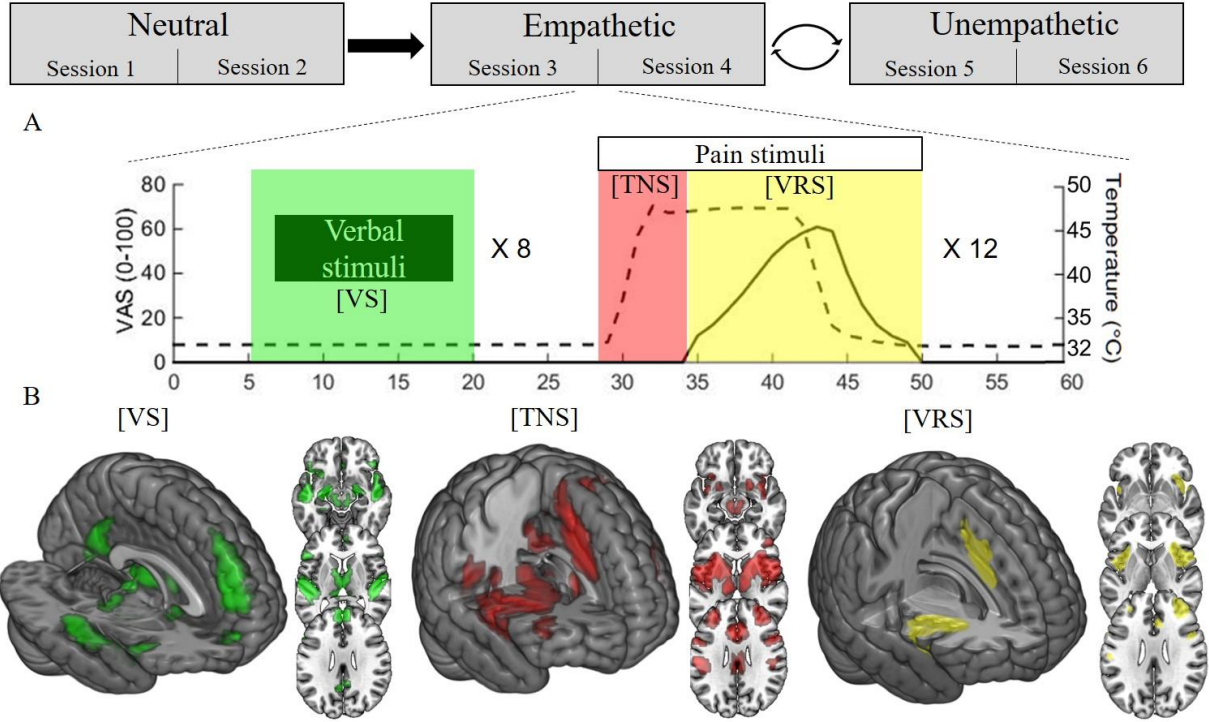


Fig.1. Representation of the experimental task and brain activations for each regressor.

A) Each experimental condition was separated in six sessions of 8 min, for a total of 6 runs. Empathetic and Unempathetic conditions were randomly assigned. Each session was composed of 12 thermal noxious stimuli alternating with 8 verbal stimuli. For fMRI analysis, three regressors were considered: verbal stimuli [VS], thermal noxious stimuli [TNS] and visual rating scale [VRS]. B) [VS] activated auditory network (i. e. Heschl gyrus, lateral temporal cortices, in medial prefrontal cortex, precuneus, etc.), [TNS] activated the so-called pain network (i. e. parietal operculum, posterior and anterior insula, motor cortex, medial cingulate cortex, etc.) and [VRS] activated mainly the anterior insula and medial cingulate cortex.

3. 2. BOLD responses to nociceptive representation

Contrast between the [TNS] and [VRS] regressors ([TNS] > [VRS], with inclusive mask on [TNS] activation map) represented the specific activations to noxious stimuli reception. The largest clusters activations (FWE $p < 0.01$, voxel level) were found bilaterally in the thalamus (including putamen) and brainstem, in the left: parietal operculum (OP1 and OP4), dorsal posterior insular cortex (IG and Pol2), postcentral and precentral gyrus.

[TNS] > [VRS]
Nociceptive representation

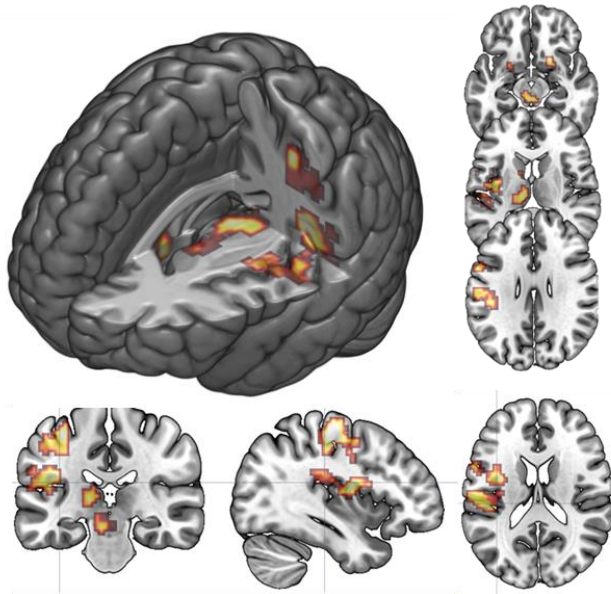


Fig.2. Cerebral activations related to nociceptive input reception.

In order to dissociate the first brain activation to thermal noxious stimuli, we contrasted the two regressors which represent different aspects of pain process, by removing the [VRS] activities from [TNS] = [TNS] > [VRS] with inclusive mask on [TNS] activation map. Brain activities were found in the thalamus, brainstem, the left: parietal operculum, dorsal posterior insular cortex, postcentral and precentral gyrus.

3. 3. Brain activity related to empathetic conditions during pain perception

Empathetic feedbacks: Contrasts between experimental conditions (E vs N and E vs U) identified the main effect of empathy on pain assessment [VRS]. BOLD activity increased significantly in the right: anterior insular cortex (short gyrus), posterior parietal cortex (PPC), middle frontal gyrus (DLPFC) and decreased significantly in the left: middle frontal gyrus (DLPFC) and angular gyrus in Empathetic as compared to Neutral conditions ($t(30) > 5.66$, FWE $p < 0.05$) (Fig. 3A). Compared to Unempathetic condition, Empathetic comments were specifically associated with bilateral activity increases in the precuneus (PreC) and in the posterior cingulate (PCC) cortex ($t(30) > 3.75$, FWE $p < 0.001$) (Fig. 3B).

Unempathetic feedbacks: An unempathetic condition as compared to a neutral one showed also significant BOLD increases in the right: anterior insula (short gyrus), the posterior parietal cortex ($t(30) > 5.02$, FWE $p < 0.05$) and decreases bilaterally in regions associated with the Default Mode Network (DMN): angular gyrus, precuneus, posterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex (orbital and subgenual), hippocampus and the middle part of temporal gyrus ($t(30) > 5.63$, FWE $p < 0.05$; Fig. 3C).

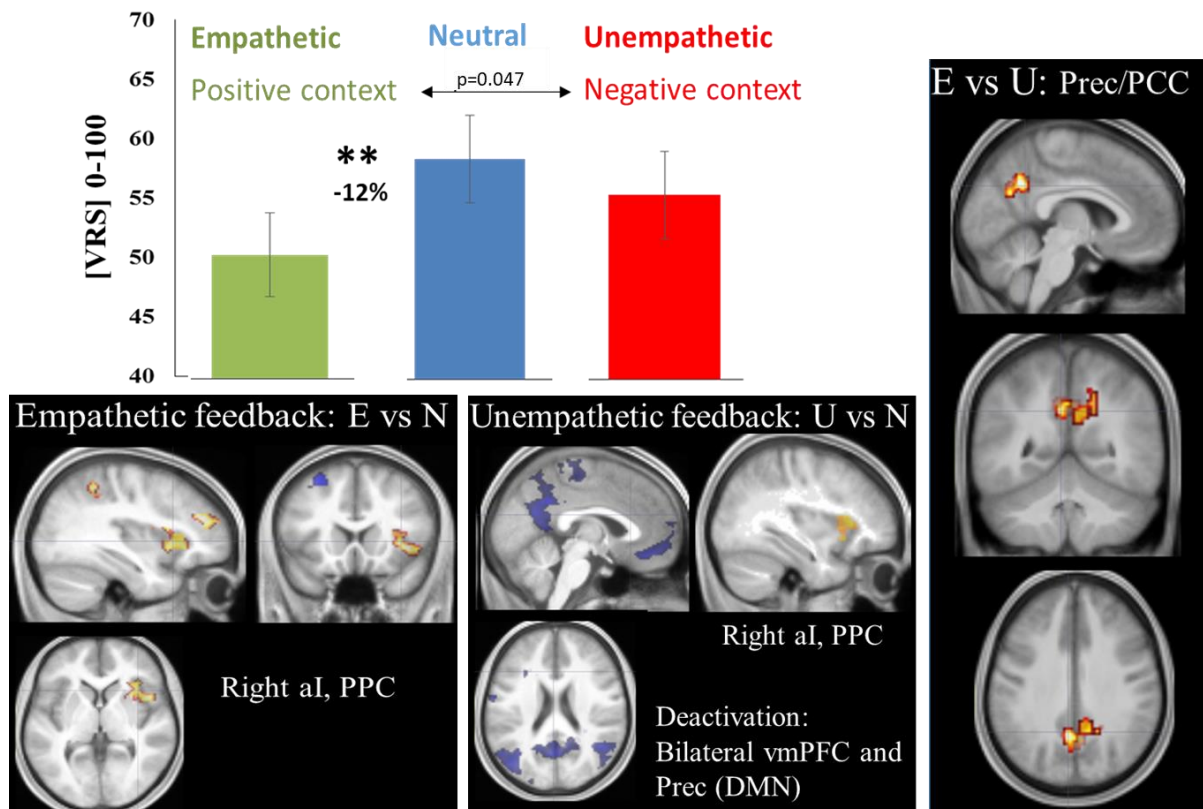


Fig.3. Brain activations and deactivations illustrate the main effects of empathetic conditions on pain intensity perception. First, empathetic context (green) reduced significantly pain ratings as compared to neutral (blue) and unempathetic condition (red, $p = 0.047$). Empathetic and Unempathetic feedbacks from others both activated the right anterior insular cortex (aI) and the posterior parietal cortex (PPC) relative to the neutral condition. In addition, empathetic induced a decrease in the DLPFC, whereas an unempathetic situation induced a deactivation in the default mode network structures. Only, the activity of the Precuneus/posterior cingulate cortex distinguished between these two opposite contexts.

3. 4. Modulation of functional connectivity during empathetic context

The mean correlation matrix of the 7 structures (PO, pI, aI, MCC, Prec/PCC, vmPFC, DLPFC) considered bilaterally for functional correlation analysis is presented on Figure 4. These structures presented significant correlation between them for pain stimuli on the whole experiment.

Empathetic feedbacks: Most of the changes in functional connectivity concerned the comparisons between empathetic and neutral conditions: Empathetic context increased time-series correlations between right pI and bilateral vmPFC areas, between both anterior insular cortices, between right anterior insula and right vmPFC ($t(30) > 2.90$, $p < 0.007$). Empathetic comments also decreased functional connectivity between left vmPFC and right Prec/PCC ($t(30) = -3.27$, $p = 0.003$; see Figure 4).

Comparing the empathetic and unempathetic conditions, functional connectivity increased significantly between left anterior insula and right vmPFC and decreased between right Prec/PCC and left vmPFC ($t(30) = 3.51$, $p < 0.001$).

Unempathetic feedbacks: Comparing the unempathetic and neutral conditions, time-series correlation increased significantly between bilateral left and right vmPFC and between right anterior insula and left posterior insula ($t(30) > 2.85$, $p < 0.008$).

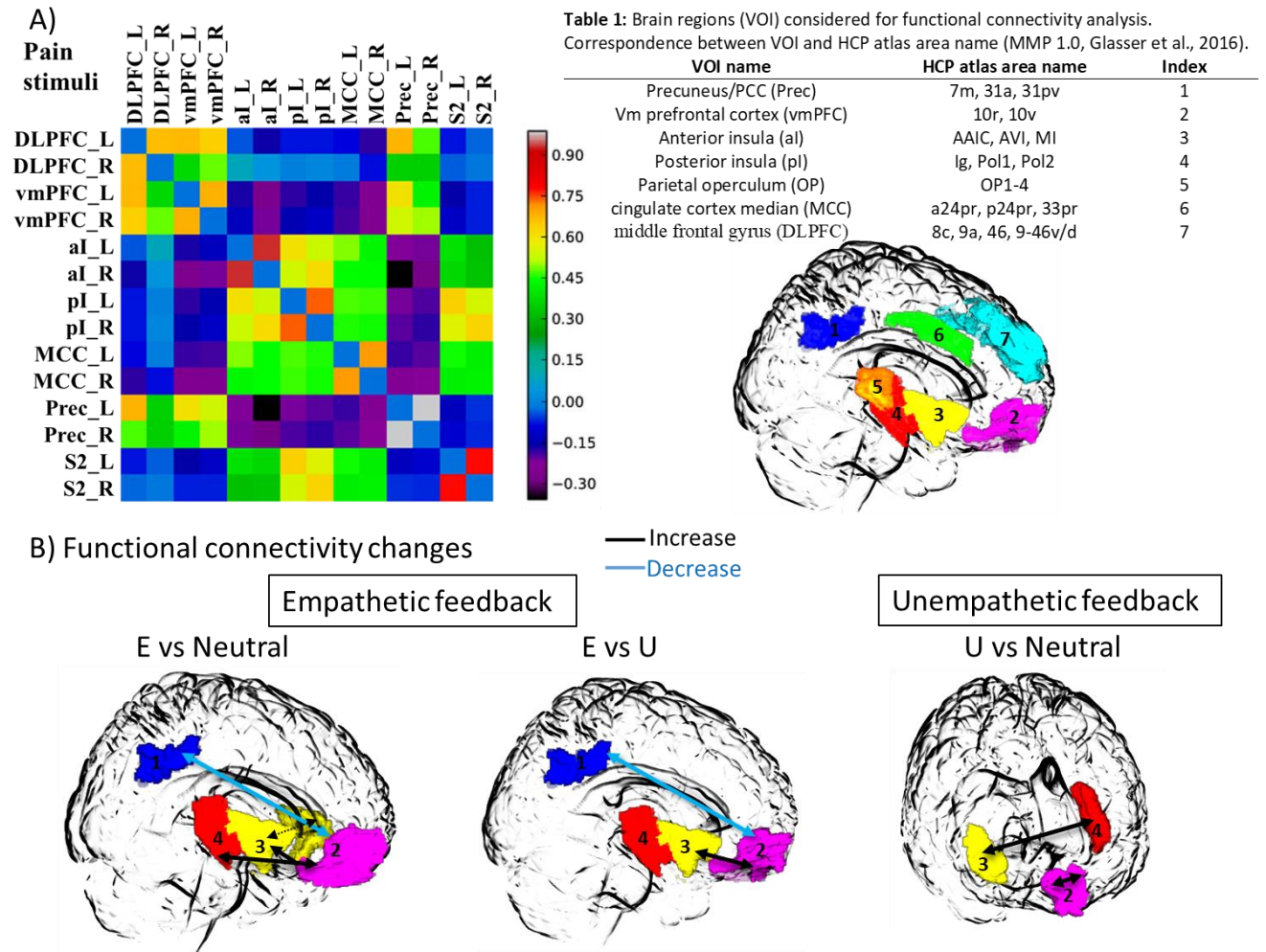


Fig.4. Functional connectivity changes according to empathetic feedback during pain stimuli. Functional connectivity (FC) related to pain stimuli (between pair brain regions) was compared between the three experimental conditions. Empathetic feedbacks induced significant increase of connectivity between posterior insula, anterior insula, vmPFC and a functional decrease in vmPFC and Prec/PCC relative to the neutral condition. The FC increase between vmPFC and pI was not significant as compared to the unempathetic condition. Unempathetic feedbacks induced only inter-hemispheric increases of FC between both vmPFC, and between aI and pI, ($p < 0.05$, FP-corr).

4. Discussion

Brain responses associated with audio comments, pain and the evaluation of pain intensity

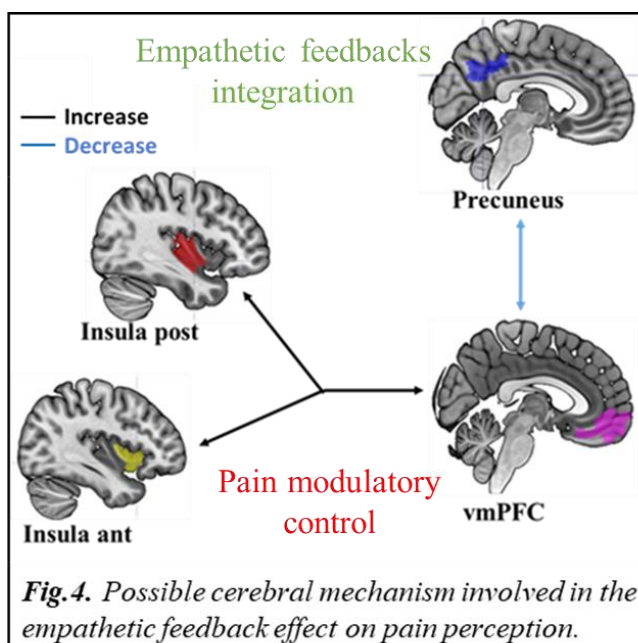
The goal of the present study was to investigate how empathetic feedbacks could modulate the neural underpinnings of pain. Functional imaging data indicated a successful activation of brain areas related to both auditory and pain processes (Fig. 1). Hearing audio comments induced bilateral activities in lateral temporal cortices (including primary auditory cortex), medial prefrontal cortex and Precuneus. These were expected activations as were pain-induced activations in all the brain regions normally activated during an acute pain experience (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007). These activations included mostly SII, the insular cortex, mid-CC, SI and prefrontal cortices. Following first part of noxious stimulation, continuous ratings of thermal pain intensity produced significant bilateral activation of the anterior insula, frontal operculum, and the mid cingulate cortex, among other regions. These activations are consistent with previous studies which investigated this issue (Baliki et al., 2008; Oshiro et al., 2009). Activity of these brain structures is importantly involved with the cognitive act of rating pain magnitude and overlaps with a part of that evoked during the noxious stimulation.

In addition, we should explain our discussion whether we consider [TNS] or [VRS] regressors. [TNS] represented the first part of the pain stimulation, when the heat noxious feeling was received and consciously detected by the subjects, but before that, they began to assess the perceived of the intensity of pain. This second part was represented by pain rating regressor [VRS]. In order to separate only brain activations related to nociceptive reception, the activity of pain intensity evaluation [VRS] was removed to BOLD activity of the whole pain network ($[TNS] > [VRS]$). Brain activities associated with heat noxious reception were found in the thalamus, brainstem (PAG), parietal operculum (SII), dorsal posterior insular cortex, primary sensorimotor (S1 & M1) cortices. This activation could reflect early pain processes ipsilateral to the stimulation, before spreading to other high level cortical structures involved in later pain processes (see Fig. 2). The main sensory components of the pain network reside in the posterior insula and SII (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). In fact, it has been demonstrated that the operculo-insular region has the shortest-latency responses to laser pain. This has been shown with both high temporal resolution fMRI (Pomares et al., 2013) and direct intra-cerebral recordings (Bastuji et al., 2016; Frot et al., 2014). It has been demonstrated also with intra-cerebral recordings that S1 & M1 (Frot et al., 2013) may have as early responses to laser pain as SII and posterior insula. Thus, regarding pain, our results agree the previous findings pointing out the operculo-insular cortices, S1-M1, thalamus and PAG as extremely important to collect

early inputs of the nociceptive message from the periphery to the brain (Bastuji et al., 2016). Sensorimotor activation is supposed to be involved in discrimination and topographical aspects of how and where the noxious stimulation occurs, and possibly also to early motor response (Peyron et al., 2000). The posterior insula activation is highly relevant to pain intensity coding (Segerdahl et al., 2015). It receives early nociceptive inputs from the thalamus (Craig, 2014), and it is the likely human equivalent of the nociceptive regions identified in animal studies (Dum et al., 2009; Lenz et al., 2010). Thus, the somatosensory region S2 and posterior insula may play a critical role in preprocessing afferent input and feeding information rostrally into the insular cortex.

Empathetic feedback reduces pain intensity through multiple brain activations

Considering that posterior insular cortex could encode the information related to nociceptive intensity (Segerdahl et al., 2015), one might expect from this study that empathetic feedback should influence posterior insular cortex activity. Results of our previous ICA analysis fit this assumption since there is only one component, ICA 27, showing both a positive correlation with the empathetic valence and a negative correlation with pain intensity (VRS). This network involved an interaction between the core structure of the default mode network (DMN): vmPFC and Prec/PCC, the DLPFC and the posterior insular cortex.



In the present study, the functional connectivity analysis also fits this model since there is an increase of connectivity between posterior insula and vmPFC, suggesting modulatory actions. Further, the decrease of functional connectivity between PCC and vmPFC may also suggest modulatory actions through the default mode network. The fact that subjects exhibited changes in functional connectivity during pain may reflect a control system taking place in response to

empathetic context. A pre-conditioning processing straightly influences the sensitivity of posterior insula to noxious stimuli.

However, BOLD activations contrasts did not identify significant deactivations in the posterior insula concomitantly to the decrease of pain intensity in the empathetic condition. A first interpretation is that this role could sit in the anterior insula, and indeed, anterior insular cortices increased their functional connectivity bilaterally and with the vmPFC. A second interpretation could be that the posterior insula only deals with inputs from the periphery, and in the case of this experiment, inputs from the periphery are exactly the same since thermal stimuli were fixed. From these results, we can infer that this modulation of pain intensity perception may take place at a higher level of integration than the operculo-insular areas. For instance, cognitive modulations of pain perception including placebo expectations take place in the dACC, the thalamus and the aI (Wager and Atlas, 2015). Thus, there is a possibility that empathetic and unempathetic activations may change the context of the experience in a similar (phasic) way as for placebo expectations (Carlino et al., 2015; Carlino and Benedetti, 2016). Accordingly, the decrease of pain intensity ratings related to positive feedbacks produced significant activations of aI, DLPFC and PPC, highlighting a substrate for pain modulation. In comparison with the unempathetic context, empathetic feedback was associated with significant activation of the Prec/PCC area. These regions were generally involved in representing the emotional state of the self and of others (Vogt et al., 2006; Johnson et al., 2002). Activation in both the aI, the PPC and precuneus/PCC are known to play a major role to represent the other's feeling state (i.e. empathy *for* pain) (Bernhardt and Singer, 2012). This is a key component of the ability to perceive an image of the 'self' and discriminate with others (=non-self), by the way of their involvement in the interface between the external world and self-referential (Brewer et al., 2013; Demertzi et al., 2013; DeWitt et al., 2015; Ruby and Decety, 2001; Vogt, 2005). Enhanced activity in the DLPFC as found in the empathetic condition has been reported for working memory tasks but this function was absolutely not concerned in this experimental setup. It may therefore reflect other specific mechanisms, at the interface between emotion and cognition (Pessoa, 2008). Similar changes have been published for placebo (Wager and Atlas, 2015) and hypnosis (Rainville et al., 1999) conditions, suggesting that different contexts may influence the brain in pain through a same change of connections.

How can an unempathetic feedback fail to change pain?

Empathetic and unempathetic comments involved both activation of the anterior insular cortex (see Fig. 3), which can reflect here an emotional process. Indeed, emotional activities in the aI cortex have been largely described in the literature for stimuli with negative (Gu et al., 2012; Lamm et al., 2011; Singer, 2004; Yao et al., 2016) or positive valence (Jabbi et al., 2007;

Johnstone et al., 2006; Koelsch et al., 2006; Ortigue et al., 2007). aI responded in the same way both for negative and positive feedbacks and its activity not dissociated these two opposite contexts. In our results, the only activation that differentiated pain perception in a positive (Empathetic) context from pain perception in a negative (Unempathetic) one was located in the Prec/PCC. This region is involved in the default mode network (Posner and Dehaene, 1994; Gusnard & Raichle, 2001; Raichle and Gusnard, 2005) with many reciprocal connections and it constitutes a part of neural network that is involved in the monitoring of sensory stimuli (Vogt et al., 1992). Tölle et al., 1999 reported that the coding of pain intensity was associated with increased activations in this region (Tölle et al., 1999). In a PET experiment exploring the neural correlates of hypnosis as a modulation of pain perception, rCBF decreases were found in the right inferior parietal lobule, left posterior cingulate gyrus and left precuneus (Rainville et al., 1999). Changes associated with suggestion of lowered perception during hypnosis were interpreted as reflecting a reinterpretation of meanings associated with somatic sensations. A similar interpretation could be applied to this experiment as a positive effect of empathetic feedbacks from others passing through Prec and PCC.

This interpretation survives to the finding that Empathetic but not Unempathetic context can influence (by decreasing) its functional connections with prefrontal regions (vmPFC). Previous studies have illustrated the important role of the vmPFC-insular cortices interactions in anti-nociceptive processes (see for review Tracey and Mantyh, 2007). It has been established from distraction tasks (Valet et al., 2004), hypnosis (Rainville et al., 1999; Schweinhardt and Bushnell, 2010), placebo (Wager and Atlas, 2015) or analgesic neuro-stimulations (Garcia-Larrea and Peyron, 2007), that vmPFC may be involved in controls of other areas mixed up in the integration of pain intensity. The increase of the functional connectivity between vmPFC and insula only during empathetic context provides some evidence that the same pain control mechanism was involved. The aI and Prec/PCC with their connections to the prefrontal cortex (vmPFC), are involved in integrating the empathetic support from observers and could lead pain control through the vmPFC-insula interaction (Mesulam et al., 1982; Vogt et al., 2006).

To conclude, these present results confirmed and completed previous findings from the ICA approach (chapter 4). The Precuneus and PCC activities integrated the content of others' empathetic feedback and change their interaction with the vmPFC which initiated pain control processes on the first structures that encode nociception such as the posterior insula in order to induce a control/reappraisal of the individual experience to pain (anterior insula). Future studies will explore how these changes occur at the level of pain functional network.

Complementary data

Table 1: Anatomical localization of main activations pics related to [VS], [TNS] and [VRS] regressors independently of the empathetic conditions (see Fig. 1.). (Voxel level p (FWE corr) < 0.01 and cluster size > 57 voxel (resel))

[Regressor] cluster size	Side	localization Macro-anatomical Hammers's atlas (HCP regions or Morel areas)	Peak coordinates MNI(x , y, z)	Z score
[VS] 880	L	Superior Temporal Gyrus, middle part (TA2, A1) Middle Temporal Gyrus (STSdp) STG, anterior part (STGa)	-51 -13 2 -51 -25 -4 -48 14 -13	7.56 7.10 5.94
563	R	Inferior Frontal Gyrus (IFSp, 47L, 45) Superior Temporal Gyrus, middle part (A4, STSda, A1, 52, STSdp, Lbelt)	-54 26 11 60 -13 -1	6.73 7.81
498	L/R	Superior Frontal Gyrus (9m, 8BL)	-9 50 23	7.81
134	L/R	Superior Parietal Gyrus (d23ab, 31a)	3 -55 23	6.19
	L/R	Posterior Cingulate Gyrus (d23ab, v32ab)	5 -46 29	5.63
[TNS] 3468	L/R	anterior cingulate gyrus (a24pr, 33pr)	-3 11 32	7.52
	L/R	sup frontal gyrus (SCEF, 6ma)	-5 5 53	7.10
	L	precentral gyrus (6d, FOP1)	-39 -10 59	7.20
	L/R	anterior insula (FOP3, FOP4, MI, FEF)	-33 11 8	7.77
	L	parietal operculum (OP1, OP4)	-60 -19 23	7.63
	L	posterior insula short gyrus (PoI2, Ig)	-37 -1 8	7.39
	L	pallidum	-18 -1 -1	7.49
	L	putamen	-24 5 -1	7.21
1652	R	anterior insula (MI)	39 17 -1	7.63
		parietal operculum (OP1, OP4)	57 -16 16	6.74
		posterior insula cortex (PoI2, Ig)	36 5 -10	6.64
		frontal gyrus (FOP4, 44, FOP5)	48 5 5	7.84
		putamen	21 14 -4	7.13
		thalamus (VL, LP, VPL, CM, PuA, VP)	12 -13 5	7.05
157	L	middle frontal gyrus (9-46d, 46, 9-46v)	-30 41 29	7.42
288	R	middle frontal gyrus (46, 9-46v, 9-46d)	33 41 29	7.13
171	L/R	postcentral gyrus (RSC, 23c, 5mv)	6 -13 32	6.56
[VRS] 483	L/R	Anterior insula short gyrus (MI, FOP5, AVI)	34 17 1	6.42
175	R	Middle frontal gyrus (44, 46, 9a)	36 47 29	6.40
180	L	Inferior frontal gyrus (FOP4)	-33 14 11	6.31
155	R	Ant-mid cingulate gyrus (a24pr, 8BM, SCEF) Superior frontal gyrus (SCEF)	9 23 47 5 17 32	6.21 6.21

Table 2: Brain structures involved in noxious stimuli reception. Localization of main activations peaks related to [TNS] > [VRS] contrast (inclusive mask on [TNS] activation map, voxel level p (FWE corr) < 0.05).

[Regressor] cluster size	Side	localization Macro-anatomical Hammers's atlas (HCP regions or Morel areas)	Peak coordinates MNI(x , y, z)	Z score
[TNS] > [VRS] 316	L	Parietal operculum (OP1-4) Posterior insula (Ig, Pol2)	-42 -26 24 -38 -12 10	4.62 4.20
281	L	Gyrus postcentral (3b) / precentral (4)	-33 -24 56	5.14
301/103	L/R	Thalamus Putamen Brainstem	-6 -19 11 -18 14 -10 -6 -24 -16	4.31 4.89 3.61

Table 3: Anatomical localization of brain regions related to empathetic conditions comparison (E vs U vs Neutral: paired t-tests) during pain perception assessment [VRS] (Voxel level p (FWE corr) < 0.01).

[Regressor] cluster size (pFWE-corr)	Side	localisation Macro-anatomical Hammers's atlas (HCP regions or Morel's areas)	Peak coordinates MNI(x , y, z)	Z score
[E>U] 111 (0.002)	L/R L/R	Precuneus (7m) posterior cingulate gyrus (31a, 31pv)	-6 -55 35 14 -46 41	4.86 3.60
[E>Neutral] 379 (0.000)	R	Anterior insula short gyrus (MI, AVI, 44, 6r)	51 8 14	5.01
124 (0.001)	R	Posterior parietal cortex (PF, AIP, 7PC, Pfp, OP4, Pft, 1, 2)	54 -34 47	4.95
73 (0.016)	R	middle frontal gyrus (a9-46v)	39 44 20	3.55
[E< Neutral] 84 (0.009)	L	angular gyrus (PGs)	-42 -73 35	4.07
85 (0.008)	L	middle frontal gyrus (8Av, 8Ad)	-30 24 53	3.60
[U> Neutral] 86 (0.007)	R	Posterior parietal cortex (PF)	54 -34 50	4.32
66 (0.022)	R	Insula: anterior short gyrus (AVI, AAIC FOP4)	30 23 8	4.22
[U< Neutral] 2100 (0.000)	L L/R R	angular gyrus (PGp, PGs, PGi) posterior cingulate gyrus/Precuneus precentral gyrus (6d, 4)	-42 -73 26 -12 -40 35 33 -16 65	5.63 4.52 4.49
286 (0.000)	L/R	subgenual frontal cortex (s32, 25, 10v)	9 29 -13	5.06
301 (0.000)	L/R	superior frontal gyrus (10r, 9m)	-3 56 -7	4.31
276/394 (0.000)	R	angular gyrus (PGi, PGs)	45 -55 23	4.91
224 (0.000)	L/R	hippocampus (H, PHA2, PHA3, Pres, TGd)	26 -19 -19	4.49
	L	superior/middle frontal gyrus (8BL, 8Ad)	-23 23 42	4.19

References

- 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, 463–463.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V. (2008). Parsing Pain Perception Between Nociceptive Representation and Magnitude Estimation. *J Neurophysiol* 101, 875–887.
- Bassett, D.S., Lynall, M.-E. (2013). Network methods to characterize brain structure and function. *Cogn Neurosci Biol Mind* 1–27.
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum Brain Mapp*.
- Bernhardt, B.C., Singer, T. (2012). The Neural Basis of Empathy. *Annu Rev Neurosci* 35, 1–23.
- Brewer, J.A., Garrison, K.A., Whitfield-Gabrieli, S. (2013). What about the “Self” is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Front Hum Neurosci* 7.
- Carlino, E., Benedetti, F. (2016). Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*.
- Carlino, E., Torta, D.M.E., Piedimonte, A., Frisaldi, E., Vighetti, S., Benedetti, F. (2015). Role of explicit verbal information in conditioned analgesia: Explicit verbal information in conditioned analgesia. *Eur J Pain* 19, 546–553.
- Chen, A.C., Oathes, D.J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z.-W., Williams, L.M., Glover, G.H., Deisseroth, K., Etkin, A. (2013). Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 19944–19949.
- Craig, A.D. (2014). Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. *J Comp Neurol* 522, 36–63.
- Demertzi, A., Soddu, A., Laureys, S. (2013). Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 23, 239–244.
- DeWitt, S.J., Ketcherside, A., McQueeney, T.M., Dunlop, J.P., Filbey, F.M. (2015). The hyper-sentient addict: an exteroception model of addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 41, 374–381.
- Dodel, S., Golestani, N., Pallier, C., ElKouby, V., Le Bihan, D., Poline, J.-B. (2005). Condition-dependent functional connectivity: syntax networks in bilinguals. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 360, 921–935.
- 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, 14223–14235.
- Eisenberger, N.I. (2013). An Empirical Review of the Neural Underpinnings of Receiving and Giving Social Support: Implications for Health. *Psychosom Med* 75, 545–556.
- Fauchon, C., Faillenot, I., Perrin, A.M., Borg, C., Pichot, V., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2017). Does an observer’s empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neurosci*.
- Frot, M., Faillenot, I., Mauguière, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans: Nociceptive Input Processing in the Insula. *Hum Brain Mapp* 35, 5486–5499.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguière, F., Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)-a study using intracortical recordings in humans: Pain Processing in S1 and M1 Cortex. *Hum Brain Mapp* 34, 2655–2668.

- Frot, M., Rambaud, L., Guénot, M., Mauguière, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 110, 133–145.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* 37, S71–S79.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review: *Pain* 154, S29–S43.
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., et al. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*.
- Gorgolewski, K., Burns, C.D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y.O., Waskom, M.L., Ghosh, S.S. (2011). Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Front Neuroinformatics* 5.
- Gu, X., Gao, Z., Wang, X., Liu, X., Knight, R.T., Hof, P.R., Fan, J. (2012). Anterior insular cortex is necessary for empathetic pain perception. *Brain* 135, 2726–2735.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2:685–694.
- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., et al. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 19(4), 224–247.
- Jabbi, M., Swart, M., Keysers, C. (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *NeuroImage* 34, 1744–1753.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(8), 1808-1814.
- Johnstone, T., van Reekum, C.M., Oakes, T.R., Davidson, R.J. (2006). The voice of emotion: an fMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. *Soc Cogn Affect Neurosci* 1, 242–249.
- Kawamichi, H., Sugawara, S.K., Hamano, Y.H., Makita, K., Kochiyama, T., Sadato, N. (2016). Increased frequency of social interaction is associated with enjoyment enhancement and reward system activation. *Sci Rep* 6.
- Koelsch, S., Fritz, T., v. Cramon, D.Y., Müller, K., Friederici, A.D. (2006). Investigating emotion with music: An fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27, 239–250.
- Lamm, C., Decety, J., Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage* 54, 2492–2502.
- Lenz, F.A., Casey, K.L., Jones, E.G., Willis, W.D. (2010). *The Human Pain System: Experimental and Clinical Perspectives* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F.-G., Mauguière, F., Peyron, R. (2012). Spatial segregation of somatosensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *NeuroImage* 60, 409–418.
- Mesulam, M., Mufson, E.J., others (1982). Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212, 1–22.
- Meunier, D., Fonlupt, P., Saive, A.-L., Plailly, J., Ravel, N., Royet, J.-P. (2014). Modular structure of functional networks in olfactory memory. *NeuroImage* 95, 264–275.
- Mumford, J.A., Poline, J.-B., Poldrack, R.A. (2015). Orthogonalization of Regressors in fMRI Models. *PLOS ONE* 10, e0126255.
- Ortigue, S., Grafton, S.T., Bianchi-Demicheli, F. (2007). Correlation between insula activation and self-reported quality of orgasm in women. *NeuroImage* 37, 551–560.

- Oshiro, Y., Quevedo, A.S., McHaffie, J.G., Kraft, R.A., Coghill, R.C. (2009). Brain Mechanisms Supporting Discrimination of Sensory Features of Pain: A New Model. *J Neurosci* 29, 14924–14931.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9, 148–158.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 30, 263–288.
- Pomares, F.B., Faillenot, I., Barral, F.G., Peyron, R. (2013). The “where” and the “when” of the BOLD response to pain in the insular cortex. Discussion on amplitudes and latencies. *NeuroImage* 64, 466–475.
- Posner MI, Dehaene S. (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci*, 1994; 17: 75 –9
- Raichle, M.E., Gusnard, D.A. (2005). Intrinsic brain activity sets the stage for expression of motivated behavior. *J Comp Neurol* 493, 167–176.
- Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 11, 110–125.
- Ruby, P., Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 4, 546–550.
- Schweinhart, P., Bushnell, M.C. (2010). Pain imaging in health and disease — how far have we come? *J Clin Invest* 120, 3788–3797.
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 18, 499–500.
- Singer, T. (2004). Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science* 303, 1157–1162.
- Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgänsberger, W., Wiloeh, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: A positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45, 40–47.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Wiloeh, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 109, 399–408.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and the posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;435–443
- Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533–544.
- Vogt, B.A., Vogt, L., Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *NeuroImage* 29, 452–466.
- Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 16, 403–418.
- Yao, S., Becker, B., Geng, Y., Zhao, Z., Xu, X., Zhao, W., Ren, P., Kendrick, K.M. (2016). Voluntary control of anterior insula and its functional connections is feedback-independent and increases pain empathy. *NeuroImage* 130, 230–240.

Chapitre 6 : Représentation de la structure modulaire du réseau fonctionnel de la douleur, impact du contexte empathique sur son organisation

Résumé

But de l'étude

Les enregistrements en SEEG ont permis de caractériser le déroulement temporel des structures cérébrales répondant aux stimulations nociceptives (Bastuji et al., 2016). Cette dynamique temporelle a permis d'isoler des groupes de structures participant à différents niveaux dans le processus douloureux. Dans cette étude, nous réalisons une analyse de modularité du réseau fonctionnel de la douleur afin de séparer les différents sous-réseaux (modules) et évaluer si les mêmes groupements d'aires cérébrales sont retrouvés. Une fois établie, l'impact des feedbacks empathiques sur l'organisation de ce réseau a été évalué.

Méthodes

L'analyse de modularité a été appliquée sur les données de notre expérience (chapitre 4 & 5) et sur un autre jeu de données d'imagerie où des stimulations thermiques nociceptives équivalentes ont été délivrées. Les aires cérébrales considérées sont celles définies en SEEG dans l'étude de Bastuji et al., (2016). Les régions avec une forte inter-connectivité appartiennent au même module. Les régions jouant un rôle important dans l'organisation du réseau ont été déterminées (*hub*). La statistique est assurée par des tests de randomisation. La structure modulaire a été comparée par rapport à des stimuli audio et entre les conditions empathiques.

Résultats

Le réseau cérébral de la douleur est distribué en quatre modules distincts. L'analyse a montré un réseau sensori-moteur, deux réseaux fronto-pariétaux et un réseau limbique isolé. L'insula antérieure a été identifiée comme une structure importante dans la transmission de l'information entre les réseaux. La comparaison aux stimuli audio a confirmé la spécificité de cette architecture cérébrale à la douleur. L'empathie ne changeait pas les modules mais la connectivité et le rôle des régions cérébrales identifiées dans les chapitres 4 & 5.

Conclusion de l'étude

Les résultats de cette analyse montrent que le réseau de la douleur est défini par une organisation modulaire spécifique et cohérente avec la littérature. L'insula antérieure est impliquée dans la concordance des réseaux entre eux. Les feedbacks empathiques en comparaison aux deux autres conditions mettent en jeu les mêmes régions clés, renforçant le modèle de modulation proposé aux chapitres 4 & 5. Les futures études permettront de tester cette représentation modulaire du réseau douleur avec d'autres modalités sensorielles.

Ce travail a donné lieu à un manuscrit en fin de préparation, sa première partie sur l'analyse modulaire du réseau douleur sera prochainement soumise. *C. Fauchon, D. Meunier, I. Faillenot, H. Bastuji, L. Garcia-Larrea, R. Peyron. Modular structure of pain functional network. (In preparation)*

Modular structure of pain functional network. Empathetic feedbacks-related changes in the pain modular architecture: first insights

Abstract

Aim of the study: Neuroimaging studies have shown that pain experiences result from the associate activation of distributed brain regions. Intracranial EEG studies have recently characterized the activation timing of a number of these structures in response to a nociceptive input (Bastuji et al., 2016). The temporal dynamics of the pain network could be segregated into several groups of brain areas according to their onset latency and different contribution to conscious perception. However, how these structures interact together remains unknown. Here we propose to use community network analysis (graph analysis) on pain functional data in order to separate the different sub-networks (or modules) as a function of their level of inter-connectivity. Then, once well established, the aim was to compare this cerebral organization according to empathetic contexts.

Methods: First, the analysis was applied to a set of functional imaging data (fMRI) coming from two heat pain experiments, where healthy subjects (n=36 and n= 24) received constant heat noxious stimulations. Time-series averaged were extracted over the voxels within a network of 17 bilateral cortical areas (i.e. nodes: insular, parietal, prefrontal, cingulate, hippocampal and limbic) described previously in SEEG by Bastuji et al., 2016. Then, pain stimulation-based pairwise correlation matrices and modular structure analysis were realized. Structures that appeared to facilitate efficient communication both within and between systems were computed and defined as hubs. Second, the modular structure of pain network was compared with that arising from an audio modality. Third, the pain modular network was compared according to empathetic conditions (neutral, empathetic and unempathetic).

Results: The brain networks reacting to acute pain appeared distributed in four distinct modules, whose temporal dynamics could be tagged via neurophysiological observations. One module encompassing sensory-motor areas corresponded to the early cerebral activities. Two other modules represented secondary fronto-parietal activity, which may reflect an access of sensory information to consciousness. Limbic areas belonged to an isolated module. Some regions were identified as having a significant role in information flow, such as the anterior

insula (dynamic and connector hubs). By comparison to an audio modality, there were general common features, but also clear differences in topological role profiles of the modules and nodes' role. The empathetic feedbacks not changed the modules but involved more regions as dynamical hubs (i.e. the precuneus, PPC, S2, pI and OFC).

Conclusions: We conclude that in this experiment, acute pain is described by a specific network modular architecture, hubs feature and temporal dynamic, whereas audio modality engaged a different pattern of brain activity. This distributed cortical network reflects interacting sensory, affective and cognitive process which can may affect each other. Future investigation will test the distinct and common elements with others sensorial modalities such as warm, touch, etc. Empathetic feedbacks not changed the modules general structure, but changed the role of some brain regions in information flow within the network, consistently with previous studies. To investigate such modulation, we will explore the possibility to correlate behavioral results with modular features.

Keywords: functional network, Pain, module organization (modularity), healthy subject

Introduction

The pain experience is a product of neural activity in a distributed brain network, rather than a direct consequence of noxious event (Lee and Tracey, 2013), more commonly described as the “pain matrix” (Melzack and Casey, 1968). Functional neuroimaging studies revealed bilateral pain-related activity in a wide array of brain regions despite the unilateral nature of the stimulus (Coghill et al., 1999; Peyron et al., 1999). The reports based on experimental evidence ascribed different parts of this network to various aspects of pain perception (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). It is widely admitted that pain is not located only in sensory areas but is spread over large portion of the cortex. The cortico-cortical interactions of frontal, temporal and parietal cortices are crucial for declarative consciousness (Aru et al., 2012; Langsjo et al., 2012). It was proposed that S1, S2, posterior insula, MCC would be involved in encoding the sensory-discriminative component of pain (“lateral pain system”), whereas ACC, anterior insula, DLPFC, PPC, COF would be specially involved in the affective-cognitive evaluative component of pain perception (“medial pain system”) (see Tracey and Mantyh, 2007 for review). A recent work of Bastuji et al. (2016), using intracranial EEG recordings, have characterized the activation timing of a number of these structures in response to a nociceptive input (Bastuji et al., 2016). The temporal dynamics of the pain subnetworks represented the successive contribution of brain regions to access from a simple sensory (nociceptive)

information to a (multimodal) conscious perception. However, how these structures within the pain network interact together remains unknown.

The brain network strikes a balance between segregated processing and rapid information integration across these systems within the network (Sporns and Zwi, 2004). The complex networks analyses reflected important functional information about brain states (Eguíluz et al., 2005). These analyses are useful to describe the basis of cognitive processing for distributed functional interactions between brain regions. Modelling the brain as a modular network is one approach to understand cerebral processes under normal (Meunier et al., 2009, 2014) and pathological conditions, including migraine (Liu et al., 2012) and chronic pain (Balenzuela et al., 2010), but has not been used in analyzing acute experimental pain condition. Among the different approaches available, community network analysis (graph theory) enables to compute the overall properties of complex networks that can be described as a set of nodes (brain regions) and edges (interaction between regions) (Bullmore and Sporns, 2009; Meunier et al., 2010). The aim of this approach is to segregate a network into modules of regions that work tightly together. It provides a formal characterization of the global state of the brain, not reached by simple functional connectivity.

Thus, in this study we propose to investigate the brain modular architecture during pain on two different sets of functional imaging data (fMRI): *data of chapter 4&5 with empathetic feedbacks* (n=36 subjects) and another set of unpublished data (n=24 subjects) for which constant heat noxious stimulations were delivered. We started from the same network of cortical areas defined in the work of Bastuji et al. (2016). The commonly features such the degree (number of links per node), clustering (the fraction of triangulations relative to the total possible ones), minimal path (the average minimal number of links needed to reach any node from each node), etc. were considered to represent different simplified aspects of the community organization. Hubs facilitate efficient communication both within and between systems. The identification of the key regions playing a major role in the community organization was analyzed. Then, the modular structure of pain network was compared with that arising from an audio modality, in order to demonstrate its specificity to pain. Finally, the pain modular network was compared according to the empathetic conditions (neutral, empathetic and unempathetic), in order to provide new elements on the cerebral mechanism involved in the reevaluation of pain by others' empathetic feedback.

Methods

Subject

Two groups of thirty-six (**group 1**: 18 females, 18 males, mean age (SD)= 25.5 ± 6.0 years) and twenty-four (**group 2**: 12 females, 12 males, mean age (SD)= 22 ± 2.9 years) healthy subjects, all right-handed were considered for the analysis. The **group 1** corresponded to subjects of our experimental manipulation where empathetic feedbacks were delivered between heat noxious stimuli (see studies 5 & 6). The **group 2** corresponded to another set of unpublished data for which constant heat noxious stimulations and visual stimuli were delivered separately. The pain induction method was the same for the two groups, and therefore data of group 2 were perfect to test the results reproducibility. All the subjects showed no depression or anxiety state (Beck questionnaire, Beck et al., 1961 and State-Trait Anxiety Inventory, Spielberger, 1983, French version). Participants had no history of neurological, psychiatric or chronic pain disease and did not take any medication except contraceptive. All provided written informed consent and the research procedures were approved by the local Ethics Committee (CHU de Saint-Étienne, Comité de Protection des Personnes, Sud-Est 1, France).

Stimuli and experiments

Thermal noxious stimulations were applied on the dorsum of the left hand with 30X30 contact probe (Pathway Pain & Sensory Evaluation System, Medoc Ltd., Advanced Medical System, Israel). Nociceptive threshold was determined in pre-experimental phase before the fMRI session with the methods of limits in order to obtain a target temperature at which the subject give a 6/10 score on a visual rating scale (VRS). Mean pain thresholds were 46.8 ± 1.08°C in group 1 and 44.1 ± 0.68°C in group 2. Heat stimulations alternated between a baseline temperature of 32°C and the target temperature maintained for 15 seconds (group1) or 25 seconds (group 2), including 5 s of ascending and descending ramps. Each session was composed of 12 thermal noxious stimuli (=pain regressor) and alternated with a randomized inter-stimulus interval.

The original aim of these experiments was to evaluate the effect of contextual factors on pain perception. Elements of the context were changed during the experiment such as an empathetic support provided by experimenters (group 1, Fauchon et al., 2017 submitted) or an illusion of stimulation duration (group 2, see Pomares et al., 2011 for methods). These two experiments involved an equivalent paradigm design with a clear separation between contextual factor changes and pain stimuli avoiding direct overlap/interaction. In addition, the contextual

conditions were counterbalanced in both experiments which allowed to use the data to analyze independently the brain networks architecture related to acute pain.

Image acquisition and data pre-processing

Blood oxygenation level dependent (BOLD) response to painful stimulations was recorded on 3 T MR systems (group 1 and 2: Prisma Siemens, Erlangen, Germany, EU with 64-channels head coil and Verio, Siemens with 12- channels head coil). High-resolution (voxel size 0.9 x 0.9 x 0.9) T1-weighted anatomical images were acquired at the beginning of the experiment with 3D magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence.

fMRI acquisition group 1: T2* weighted MR signal were measured during six sessions of eight min each, using an interleaved gradient echo-planar imaging (EPI) sequence (TR = 2200 ms, TE = 30 ms, voxel size = 3.0x3.0x3.0 mm, flip angle 90°, slices/volume 40). A total of 220 EPI volumes were acquired in each session. The empathetic conditions (neutral, empathetic, unempathetic) corresponded to two sessions each (See chapter 4 for more details);

fMRI acquisition group 2: T2* weighted MR signal were measured during three sessions of nine min each, using an interleaved gradient echo-planar imaging (EPI) sequence (TR = 2560 ms, TE = 45 ms, voxel size = 3.0x3.0x3.0 mm, flip angle 90°, slices/volume 32). A total of 205 EPI volumes were acquired in each session.

Preprocessing: fMRI data were preprocessed with Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK; implemented in MATLAB R2014b MathWorks, Naticks, MA, USA). The first two functional scans from each session were discarded and then EPI images were spatially realigned and normalized with the segmentation procedure into the MNI (Montreal Neurological Institute) space.

Modular structure analyses

VOIs and time-series extraction for cortical network analysis

From a previous work of Bastuji et al. (2016) that was intended to describe the temporal and spatial dynamic of pain based on intracranial EEG records (SEEG), we identified a network of 16 brain regions (insular, parietal, prefrontal, cingulate, hippocampal and limbic, Fig. 1.). The primary somatosensory cortex (S1) is frequently activated during pain and also well-characterized temporally and spatially in SEEG (Frot et al., 2013). Therefore, it was also added to the network analyzed (=17 **bilateral brain regions or nodes**). VOIs were defined on the basis of electrode contacts and corresponding HCP parcellation of the brain (Glasser et al.,

2016). As pain produce bilateral activation, a set of 34 structures was considered for subsequent analyses (see Fig. 1 and Table 1). This network represents only a part of the whole brain functional network but focuses on areas that specifically contributed to access to a conscious pain perception. The processing pipelines of this analysis was achieved under the open-source python package nipyne (Gorgolewski et al., 2011). Raw time-series averaged over the voxels within the VOIs were extracted using the package graphpyne of neuropycon (see *Meunier et al., 2018 in redaction*) for each of the 60 subjects (group 1 and 2). Head movement parameters, as well as average signals in the white matter and CSF were regressed out from VOI time series, and residuals were high-pass filtered (> 0.01 Hz) to remove the scanner drift component of the signal and normalized (Z-score) for each session.

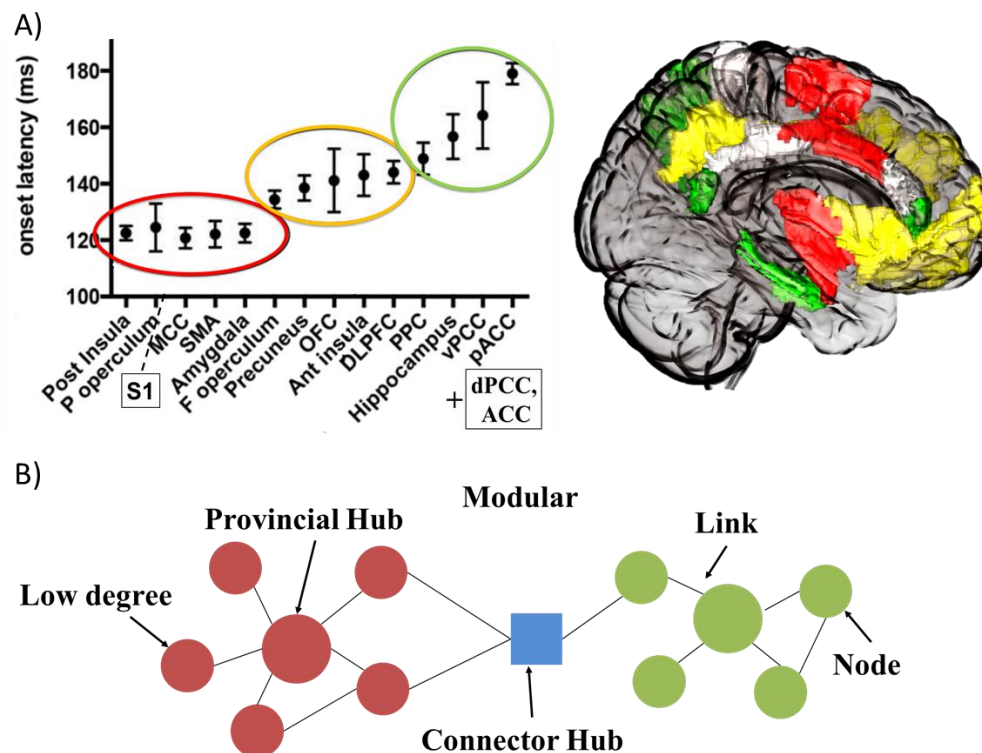


Fig. 1. Temporal dynamic and spatial localization of network nodes. A) Onset latencies of the nociceptive responses in the analyzed brain regions and their corresponding anatomical localization based on the Human Connectome project atlas. Reproduced with permission from Bastuji et al. 2016. B) Representation of a key type of complex network organization, hierarchical or multi-scale modularity whose links are concentrated within modules.

Table 1: Brain regions (VOI) considered for community network analysis. Correspondence between VOI (SEEG electrodes localization, Bastuji et al., 2016) and HCP atlas area name (MMP 1.0, Glasser et al., 2016).

VOI name	HCP atlas area name
Parietal operculum (S2)	OP1-4
Posterior insula (pl)	Ig, Pol1, Pol2
Anterior insula (al)	AAIC, AVI, MI
Frontal operculum (Foper)	FOP1-5
Primary somatosensory cortex (S1)	1, 2, 3a-b
Supplementary motor area (SMA)	SCEF, 6ma, 6mp
Perigenual anterior cingulate cortex (pACC)	a24
Anterior cingulate cortex (ACC)	p24
Median cingulate cortex (MCC)	a24pr, p24pr, 33pr
Dorsal posterior cingulate cortex (dPCC)	23d, d23ab
Ventral posterior cingulate cortex (vPCC)	v23ab
Posterior parietal cortex (PPC)	PG(p, s, i), PF(m, t, op), IP0-2
Precuneus (Prec)	7m, 31a, 31pv, DVT, 31pd
Orbito frontal cortex (OFC)	10d, 10v, 10pp
Middle frontal gyrus (DLPFC)	8c, 9a, 46, 9-46v/d
Amygdala	amyg
Hippocampus	EC, H, PeEc
<i>Primary auditory cortex (Heschl)</i>	<i>A1, (P, M, L)Belt</i>

Networks construction: Pain stimulation-based correlation matrices

The first step is to extract the network brain activity from fMRI data. Pain stimulation-based correlation matrices were computed for each fMRI session and subject (for similar procedure see Dodel et al., 2005, Meunier et al., 2014). The pain stimuli regressor (thermal noxious stimulation) in each session were convolved with a canonical hrf. Only the positive and null parts of the hrf were used to compute weighted correlations of VOI structure time-series pairs. This aims at giving more influence to periods during which the regressor was high, and lower influence when the regressor was low or null. For each subject, we subsequently generated an individual functional connectivity matrix by computing Pearson correlations between the weighted time courses of every pair of nodes, which resulted in a set of symmetric correlation matrices 34 x 34 for each session and individual. The correlation values were converted to Z-score with Fischer's transform for subsequent statistical analysis.

A network density threshold was applied on each correlation matrix to ensure the sparsity (distributed) nature of the brain network and remove weak correlation (i.e. reduce noise and variability) between each connectivity matrices). The threshold level is a parameter which influences network properties, whether we increase the density threshold we enhance the number of link and reduced the number of module. Very small values will produce a disconnected network and very high values will produce highly connected network. In order to

show the relevance of the results, the value of threshold density was systematically varied in the range 10%-30% (as was previously done in Meunier et al., 2009). We here show the results for 30%. We constructed an average Z-correlation matrix by averaging the connectivity matrix of all subjects after thresholding (see Fig. 4. in supplementary data).

Network topological features and brain region's roles (hubs and connectors)

In a modular network, some regions might play more important roles than others in the organization of the community structures. Hubs definition was achieved to identify the cerebral areas which play key roles in the organization of brain activity during pain. The contribution of brain region was assessed on the basis of intra and inter-modular properties. For that, common structural/functional network properties are computed (see Watts and Strogatz, 1998):

Network topological features:

-Clustering coefficient of a node is a ratio that defines the proportion of possible edges that actually exist between the neighbors of a node. The network clustering coefficient is the average of clustering coefficients for all nodes in the network. It is also defined as the number of triangles (i.e. how many times three nodes are fully connected) present out of all possible triangles in the network, it is sometimes referred as transitivity of the network.

-Assortativity is the correlation coefficient between the degree of a node and the average degree of its neighbors. A positive correlation means that the nodes with similar degree tend to attached together (assortative network) whereas negative correlation means than node with different degrees tends to attached together (disassortative network).

-Minimal path length is defined as the average minimal number of links needed to reach any node from each node.

At the nodal level, it is possible to assess the following network properties:

-Degree is the number of links per node. Nodes with high inter-modular degree are considered as *static hubs*.

-Betweenness centrality of the cerebral areas was defined as the density of minimal paths between two nodes in the network that pass through a particular one. This measure was considered here as an important informative feature because it reflects the degree of information flow of a VOI in the brain networks, nodes with high betweenness are defined as *dynamical hubs*.

Weighted signed modularity and node roles

Modularity is defined as a set of nodes that have many intra-modular connections but sparser inter-modular connections, indicating a decomposability of the system into smaller subsystems (Bullmore and Bassett, 2011).

A modular structure analysis was realized in order to study whether brain areas identified as significantly activated during pain were organized as a network structure. Modular decomposition of a graph aims at deciphering if there are subgraphs (or modules) whose nodes interact more strongly together than they do with nodes belonging to other modules (Fortunato, 2010). Several algorithms have been proposed to detect these modules (Newman, 2004). One method allowing to deal with weighted signed graph has been developed by Gómez et al. (2009) and applied in neuroimaging (Meunier et al., 2014). Thus, the decomposition was computed using the Gomez software Radatools (<http://deim.urv.cat/~sergio.gomez/radatools.php>).

An approach to quantify the roles of brain regions in intra- and inter-modular communications is to track the within-module degree and the participation coefficient of each node (Guimera et al., 2007):

-Intra-module degree Z-score is a measure of the number of links of node compared to other nodes of the same module. Nodes with high intra-modular degree were considered as ***modular hubs***.

-Participation coefficient quantifies the balance between the intra- *versus* inter- modular connectivity. When participation coefficient is higher than 0.3, this node is called a ***connector***.

These definitions are used to identify the regions which play critical roles in the coordination of integrated and segregated information communication between (Connectors) or within modules (Hubs) (Cole et al., 2013; Guimera et al., 2007; Power et al., 2013).

Statistical validation by permutation (random network)

For each session, we computed network properties on average Z-connectivity matrices. In order to assess the significance of these results, permutation tests were applied by first shuffling the values in the average connectivity matrix 1000 times, and then computing pipeline on the shuffled matrix (thresholding, network properties, modular decomposition, etc.). The significances of the results for the original matrices were obtained by counting how often the shuffled matrices (random network) would overscore, the original matrix results.

Pipeline of processing was replicated twice on the two set of pain data (group 1 and 2).

Comparison with an audio modality and between empathetic conditions

The first set of data (group 1) corresponds to our experimental manipulation with audio comments (fMRI chapter 4 & 5). In order to assess the specificity of the pain modular network, we have conducted the same processes on the audio modality (i.e. audio stimulation-based correlation matrices were computed). For that, we added in the network the primary auditory cortex (Heschl region) in order to have a point of comparison with a specific audio structure.

Then, to further investigate the influence of the empathetic feedbacks on pain, at the modular networks level, the modules found during pain were compared according to empathetic conditions (i.e. neutral, empathetic, unempathetic). Changes in nodes role were also assessed (degree, betweenness and participation coefficient), such as local changes increasing or decreasing the number of links with the rest of the network or global changes due to changes in the mean intra-modular degree by alterations in other connections or by a change in module memberships. We conducted permutations tests between conditions to avoid false results due to pure chance.

Results

In this section we will show the results related with the analysis of the modular structure of pain functional brain networks. The results are organized as follows: 1) First, the modules found during pain, their stability properties, their functional implications and the regions which play key roles in modules' organization are described. 2) the topological organization changes as compared to an auditory modality are presented. 3) the changes in pairwise correlation and modular structure which may explain the empathetic feedback effect on pain as compared to neutral and unempathetic conditions are described.

1. Human pain functional networks are modular

Topological properties in cortical networks

The pain functional network was consistently modular, over the entire range of different thresholds or connection densities value (0.1 to 0.3), tested to build the network.

In addition, the pain network showed value of modularity ($M=0.40$) larger than it equivalent random network, implying a highly modular structure (t-test, $p < 0.001$).

The next results were obtained on the community structure arising in pain brain networks with 173 links i.e. thresholded at a sparse connection density equivalent to about 30% of the total number of possible links (561) in a network of 34 nodes.

The typical features of network (small-world) properties were found in pain functional connectivity network. Compared with random networks, pain cortical network had higher mean clustering coefficient ($C=0.76, p < 0.001$) and assortativity value ($A=0.60, p < 0.001$), but with a similar shortest absolute path length (~ 1).

Modules in pain brain functional networks

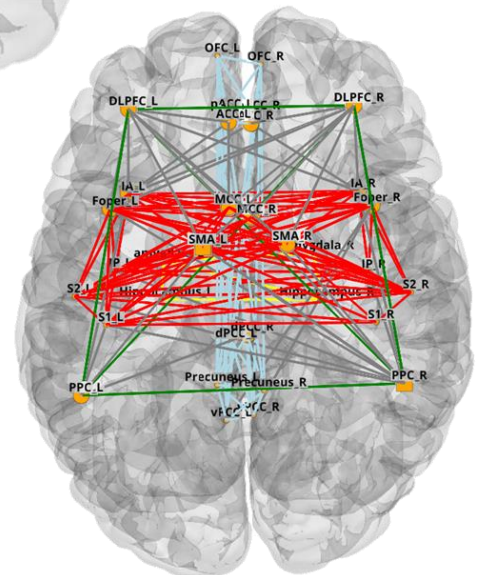
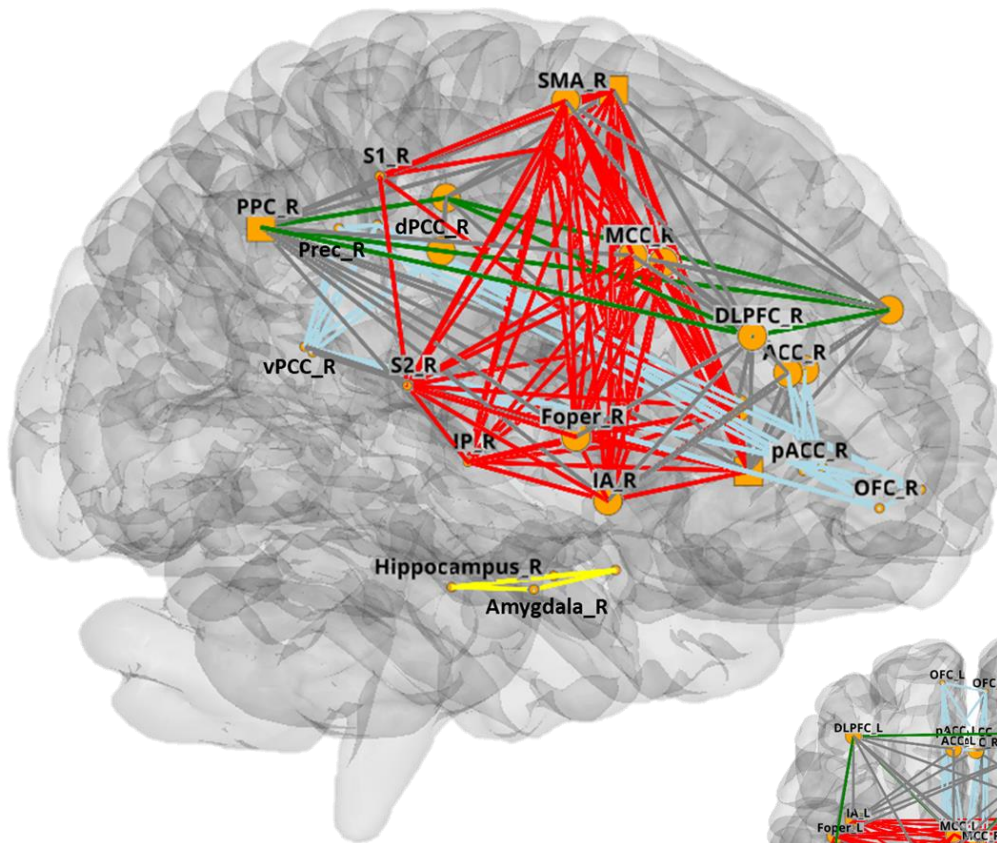
The pain brain functional network comprised three connected modules and one isolated module, which varied in size from 14 to 4 nodes. No inter-hemispheric differences were found. See Fig. 2 for representations of the community structure in anatomical spaces.

The largest module (14 regions) included bilateral: primary and secondary somatosensory cortices (S1 & S2), posterior and anterior insula (pI & aI), frontal operculum (Foper) and mid cingulate cortex (MCC). This module could be related to the sensory-motor network, a central module.

The second largest module (12 regions) included bilateral: precuneus (Prec), ventral and dorsal posterior cingulate cortex (vPCC & dPCC), anterior and perigenual cingulate cortex (ACC & pACC) and the orbito frontal cortex (OFC). It was designated as the “fronto-cingulo-parietal” module.

The third module (4 regions) included bilateral: posterior parietal cortex (PPC) and the dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC). This module could be related to the central-executive network (CEN) postulated by (Seeley et al., 2007).

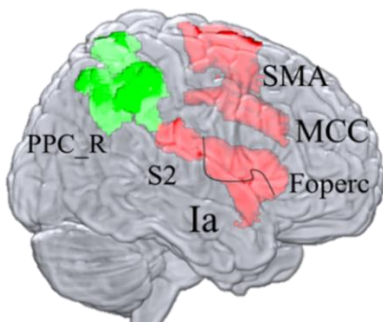
The last module (4 regions), isolated from others included bilateral: amygdala and the hippocampus. It was designated as the limbic module.



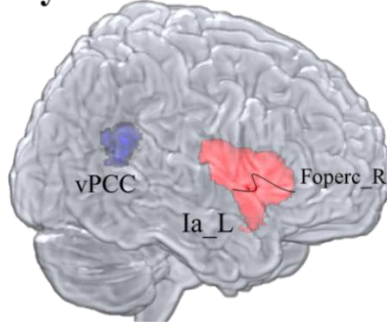
Modules of pain functional network:

- Insula, S1, MCC, SMA, parietal and frontal operculum (Sensory-motor)
- ACC, PCC, Precuneus and OFC (Fronto-cingulo-parietal)
- PPC, DLPFC (Central-executive)
- Amygdala, Hippocampus (Limbic)

Static hubs



Dynamical hubs



Modular connector hubs

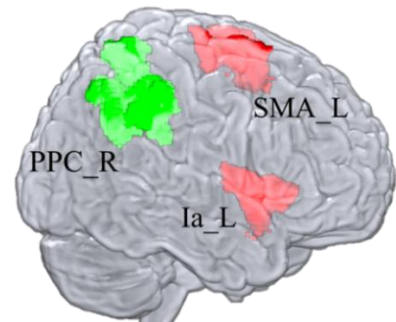


Fig. 2. Community structure of pain functional network. Upper: anatomical representation for average populations networks weighted on pain stimuli. Lower: anatomical representations of significant hubs and connectors. Static hubs represented regions in the network with high degree, dynamical hubs with betweenness, and modular connector hubs the regions with high degree and participation coefficient.

Node roles: hubs and Connectors

Significant hubs and connectors within the network as compared to the random networks are presented below ($p < 0.05$, false-positive correction). See Fig. 2.

The sensory-motor module had numerous connections to other modules, 9/14 of its brain regions were categorized as static hub i.e. structure with high degree (bilateral Foper, aI, MCC, SMA and left S2), see Fig. 2. Thus, the connector coefficient for the sensory-motor module was 64%. Two regions (the left aI and SMA) were considered as modular connector hub because they also had a high participation coefficient. In addition, the left aI and the right Foper were categorized as dynamical hub i.e. with a significant betweenness.

For the cerebral structures of other modules, the topological profile was different. The most regions did not have connections to regions in different modules and were considered as provincial nodes. However, we noted that the fronto-cingulo-parietal module had two regions (bilateral vPCC) identified as dynamical hubs. The central-executive module had one important region the right PPC which was identified as modular connector hub (high degree and high participation coefficient).

Reproducibility of the findings: When applying these analyses on another equivalent set of pain functional data ($n=24$ subjects), most of our above-mentioned findings on intra- and inter-module connectivity remained similar.

2. Distinct and common elements with audio modalities

In order to compare pain and audio networks organization in a coherent manner, the primary auditory cortex (Heschl) was added in this analysis as a node more specific to audio modality.

Comparison of correlation matrices weighted to audio and pain stimuli

First, the interactions between nodes through pairwise correlations were analyzed. Almost half of brain regions changed the strength of their correlations between the two modalities ($p < 0.001$). The inter-hemispheric correlation of Heschl region was significantly ($p < 0.001$) higher in audio condition ($r=0.85$) than pain condition ($r=0.64$) (see correlation matrices in supplementary data). In the pain network, several pairs of connections were significantly higher, including connections between different lobes mainly in the aI, Foper, Hippocampus, MCC, SMA, vPCC, Prec and right PPC. For instance, the correlation strength increased between the posterior insula and the anterior insula during pain ($r=0.70$) as compared to audio ($r=0.54$) condition.

Topological features changes in cortical functional networks

By comparison to the community structure of the pain brain network, there were general common features, but also clear differences in topological role profiles of the modules in the mean brain network for the audio condition. The comparisons revealed that the values of modularity, global efficiency, average strength and clustering coefficient (C) were significantly ($p < 0.001$) increased in pain networks ($M = 0.42$, $C = 0.77$) than audio network ($M = 0.32$, $C = 0.60$). No significant differences were found in the value of assortativity and path length.

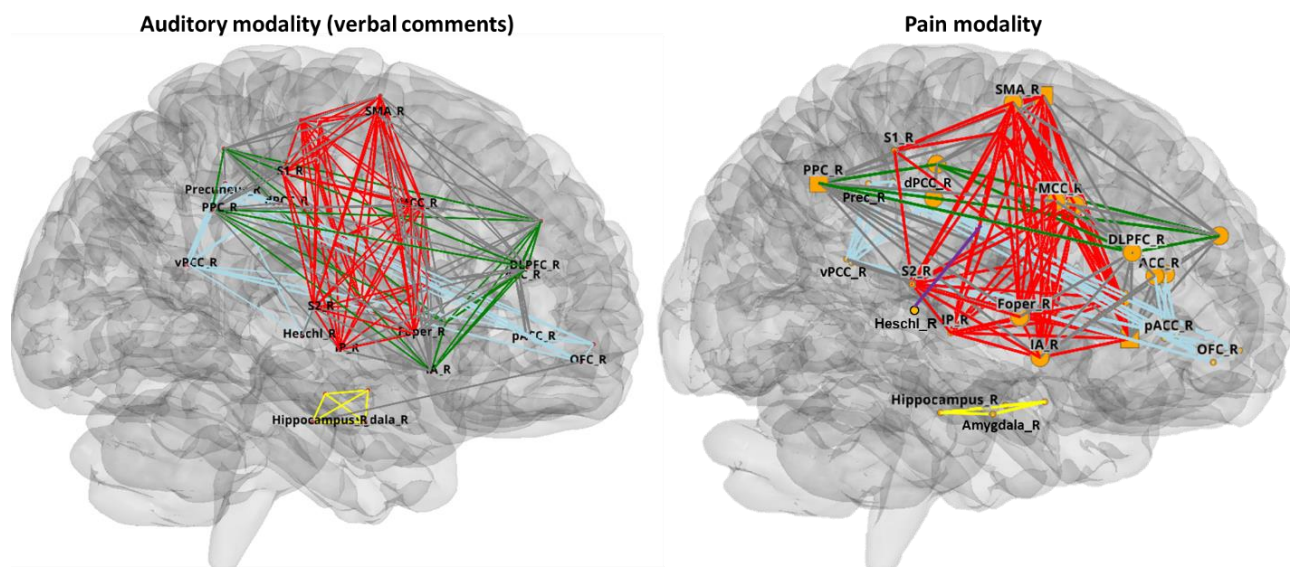


Fig. 3. Community structure comparison of audio and pain functional network. Anatomical representation for average populations networks weighted on (left) audio stimuli and (right) pain stimuli. Heschl region is integrated in one module in audio and created another isolate module in pain condition.

Modules and node roles changes

The structure of audio modular network was in part reorganized as compared to pain. It comprised four connected modules, with no bilateral difference, see Fig. 3. One first module (12 regions) comprised the Heschl, OFC, Prec, dPCC, pACC, vPCC. A second module (12 regions) corresponded to the sensory-motor network previously defined for pain (S1, S2, pI, Foper, MCC), excepting the aI which belonged to another module. A third module (4 regions) comprised the ACC, DLPFC, aI, PPC. The last module (2 regions) comprised the amygdala and the hippocampus.

Furthermore, the pain modular organization remained stable by adding Heschl. The Heschl region was not integrated in an existing module and created a new isolate bilateral module (2 nodes).

In audio condition, the Heschl region has created twice more links with others regions belonging to other modules than in pain condition. The Heschl was therefore perfectly integrated in the audio brain functional network architecture. In addition, the total number of links inter and intra-modules was significantly changed between pain and audio conditions ($p<0.01$).

Regarding hubs, we noted that the audio network had several significant dynamical hubs (high betweenness), the left: pACC, dPCC, Prec, PPC, aI, but none modular connectors hubs respect to the random group ($p<0.01$). By comparison to pain condition, the bilateral Heschl, aI, the left ACC, PPC and the right SMA were regions with significant high degree ($p<0.01$). The bilateral S2, pACC, vPCC were regions with significant low degree. The right DLPFC had a relevant high betweenness and the left vPCC a low betweenness respect to the pain condition ($p<0.01$).

3. Changes in modular organization during empathetic feedbacks

The topological features for the three experimental conditions (neutral, empathetic, unempathetic) were relevant related to the random network ($p<0.001$). The properties were not significantly different in the three empathetic conditions. See Table 1 (below).

Empathetic feedbacks-related changes in the pain modular organization

The modules of pain functional network were not changed by experimental conditions. The same four modules previously defined (see Fig. 2) were found in the three conditions.

Concerning hubs, the same static hubs were found in the three conditions (Foper, aI, S2, MCC, PPC_R, SMA). Five dynamical hubs were the same in the three conditions (Foper, vPCC, aI_L). In addition, the empathetic condition had five other brain regions characterized as dynamical hubs Precuneus_L, PPC_L, S2_R, pI_R, OFC_R. No significant modular connector was detected (See Table 2).

Finally, we noted that the strength of correlation increased between some brain regions (node) of the network (ACC, vPCC, pI, S2, aI, SMA, Prec, PPC) in empathetic condition as compared to neutral and unempathetic conditions.

Table 2: Network topological features and node roles in pain functional network related to empathetic conditions.

Experimental conditions:	Neutral	Empathetic	Unempathetic
<i>Network topological features</i>			
<i>Modularity</i>	0.42	0.40	0.41
<i>Clustering coefficient</i>	0.73	0.71	0.70
<i>Assortativity</i>	0.40	0.60	0.60
<i>Node roles</i>			
<i>Static hubs (high degree)</i>	Foper, aI, S2, MCC, PPC_R, SMA	Foper, aI, S2, MCC, PPC_R, SMA	Foper, aI, S2, MCC, PPC_R, SMA
<i>Dynamical hubs (high betweenness)</i>	Foper, vPCC, aI_L	Foper, vPCC, aI_L, Prec_L, PPC_L, S2_R, pI_R, OFC_R,	Foper, vPCC, aI_L
<i>Modular connector hubs</i>	none	none	none

Discussion

The aim of this study was to identify the modular organization of neural networks involved in acute pain experience in healthy subject. To characterize the modularity of this complex network, we applied community analysis by graph to BOLD time series obtained from a set of brain regions previously defined in SEEG by Bastuji et al. (2016). Then, we compared the topological properties of these functional brain networks as compared to an audio modality and according to empathetic conditions.

1. Modular structure of pain functional network in healthy subject

The present results showed that the neural networks involved in pain perception are organized into modules and provided some evidence that this modular partition is specific to pain sensation. By applying modular decomposition, we are able to illustrate how the brain areas worked together within a network. Briefly, we found three major modules and one isolated module in the pain community network, which could be clearly recognized by their modular connectivity features as compared to a random network. These modules were identified as a sensory-motor network, a fronto-cingulo-parietal network, a central executive network and a limbic network (See Fig. 2.). Their temporal dynamics could be tagged through previous SEEG recordings on epileptic patients during nociceptive stimuli (Bastuji et al., 2016). The sensory-motor network encompassed several nodes (S2, S1, posterior and anterior insula, MCC, Foper, SMA), and probably received the early nociceptive cerebral activities. In SEEG studies indeed, most of these brain regions (6/7) are the first to respond to nociceptive input with very similar onset latencies of 110-120 ms (Bastuji et al., 2016; Frot et al., 2013). Thus, this network

corresponded to the first wave of activation associated with pre-conscious encoding of pain before any motor reactions. It is consistent with anatomo-physiological data in primate depicting that the main spinothalamic targets are located in these regions (mainly the posterior insula, the parietal operculum and the mid-cingulate cortex) (Dum et al., 2009). Moreover, the sensory-motor network was more highly connected externally, most of its regions showed high level degree and were considered as statistic hub (Fig. 2.). Therefore, it was considered as a connector module or a central module, whereas the two fronto-parietal (fronto-cingulo-parietal and central executive) networks were more highly connected internally (i.e. provincial modules). The sensory-motor network appeared as a central structure which sustains the first encoding in the brain of the nociceptive information. Nevertheless, it cannot provide alone a full conscious perception of pain (Bastuji et al., 2016; Garcia-Larrea and Peyron, 2013). For that, a conscious pain requires the recruitment of other cortical networks, including fronto-parietal networks (Aru et al., 2012; Langsjo et al., 2012).

Relating to modules, modular connector hubs are the nodes that densely connect with distinct modules and serve critical roles in coordinating network integrity (He et al., 2009; Power et al., 2013). In our results, the right posterior parietal cortex (PPC), the left anterior insula (aI) and the supplementary motor area (SMA) were identified as nodes involved in segregated the information communication between modules. It is consistent with previous studies showing that these connectors are primarily concentrated in the association cortices and regions that support multiple cognitive processes (Bertolero et al., 2015; Cole et al., 2013; Liang et al., 2016). In addition, the left aI was also identified as a dynamical hub (i.e. high betweenness), this particular region appeared to play a main role in information flow between the different networks and may represented an important site of information convergence. Interestingly, the aI belonged to the sensory-motor network, even if its onset latency was later than the other regions of network (see Fig. 1.). We postulated that the aI area may represented an interface to transfer the pain information to high-order structure and therefore recruited the fronto-parietal networks in order to emerge the conscious awareness of the stimulus. The aI is implicated in a wide range of context and behaviours, its function in interoception (Craig, 2002) and in the “salience” network (Wiech et al., 2010) (regions responding to behaviourally-relevant stimuli) suggest a fundamental role in conscious awareness (Craig and Craig, 2009). In this light, a study examining the directional influences exerted by aI on other brain regions suggested that the aI plays a causal role in switching between brain networks (Bressler and Menon, 2010; Sridharan et al., 2008).

In agreement with this postulate, the structures of the two fronto-parietal networks (identified as the fronto-cingulo-parietal and central executive networks) responded with more latency to nociceptive stimuli (Fig. 1.). The central-executive network anchored in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and posterior parietal cortex (PPC) is engaged in higher-order cognitive and attentional control (Seeley et al., 2007). It maintains relevant data in mind and guides behavioral choices. In this vein, the right PPC is identified in our results as a connector hub and thus plays a role in information transmission. The “fronto-cingulo-parietal” network was composed of frontal and cingulate region (OFC, pACC, ACC) and posterior regions the Precuneus and ventro / dorsal posterior cingulate cortex (Prec, dPCC, vPCC). In the context of pain, the frontal regions (OFC, pACC) are associated with descending pain controls. Activity in this area is reported in number studies using pain modulatory factor (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Tracey and Mantyh, 2007). In contrast, the posterior regions (Prec, dPCC, vPCC) are rather linked to sustain processes involved in autobiographical memory and self-referential processes (see Brewer et al., 2013; Vogt, 2005). These last two networks appeared to sustain function in high-level stages of stimulus processing. Previous studies suggested that they make the link between the external and internal sensory worlds (Bastuji et al., 2016) and they provided a conscious pain experience.

Moreover, the limbic network belonged to an isolated module and comprised the hippocampus and the amygdala areas. However, the central nucleus of amygdala receives nociceptive input as rapidly as sensory regions such as S1, S2 or posterior insula (Bastuji et al., 2016). This structure is implicated in the processing of unpleasant emotional components of pain perception (i.e. threatening, stressful context, etc. see Price, 2000 for review). The amygdala also has a role in memory processes (of stimuli with emotional content), as well as the hippocampus is essential for encoding explicit memory. Their anatomical proximity and their common function in memory process could explain why they belonged to a same module. The limbic network is directly activated by the spino-parabrachial pathway which sends projection toward the amygdala (Bernard and Besson, 1990). This different entry of nociceptive input into brain could also be another reason why the limbic network is isolated to other modules. In addition, in case of repeated stimulation the amygdala could disengage explaining the absence of inter-modular connection. To finish, fMRI data acquisition was not targeted to assess subcortical structures which can produce loss of signal, causing decrease of correlation strength and limiting the inter-connections.

2. Differential modular structure of pain and audio stimuli

The human brain contains naturally major intrinsic functional networks which have been previously described in resting-state fMRI studies (see Bressler and Menon, 2010 for review). Each brain area has a unique connection set of other areas with which it is interconnected. Pain elicits activity in a part of these intrinsic functional networks. Some have argued that this activity is not at all specific to pain, but may be merely due to “salience” (Mouraux et al., 2011). Others have argued for specific correlates of pain (see Garcia-Larrea and Peyron for review, 2013; Segerdahl et al., 2015). We compared the modular architecture of pain network with the audio stimuli of empathetic experiment (n=36, study 5), relatively comparable in number and also in salience because they included an emotional content. The results showed that both pain and audio networks are structured in the same number of communities, but they also showed notorious and significant differences in organization and region’s membership. This produces that, within these communities, certain key regions present different connectivity and role (hubs) in the network. The topological features and the strength of correlation were modulated according to the type of modalities (e.g. increased in audio between Heschl inter-hemispheric). In addition, the primary auditory cortex represented the entry of audio stimuli into the brain, it was integrated in one module in audio condition but not in pain condition. These elements illustrated that audio stimuli elicited activity in different networks than pain. We therefore conclude that in this experiment, acute pain is well described by this network organization and hubs features.

3. Empathetic feedbacks-related changes in the pain modular architecture: first insights

We explored the changes of pain modular structure according to empathetic conditions. We found that the network topological features and modules were not modified by the type of empathetic context. The location of hubs and connectors provided evidences about the key players in each module organization, thus it is important to study the changes in role of these nodes (see Table 2). The empathetic feedbacks had more regions as dynamical hubs (i.e. the precuneus, PPC, S2, pI and OFC) than neutral and unempathetic context. Caution must be applied with these results; the node roles were defined statistically as compared to a random network and the three conditions were compared, but it is complicate to manage the number of multiple comparisons even with a correction. However, these regions were in accordance with the previous results (see chapter 4 & 5) highlighting the cerebral mechanism involved in the empathetic feedback effect on pain perception. Thus, empathetic feedbacks could modulate the

pain network dynamic by increasing the degree of communication between the regions and modules through a set of sensorial and cognitive regions. Future analyses will help to illustrate this process, for instance we plan to conduct correlations analysis between modularity values and behavioral performances (pain perception).

Limitations

There are several issues that need to be further addressed in the present study. First, the modular analysis of pain network was conducted on a set of data which included other type of stimulation such as audio and visual stimuli. However, the interaction is limited because the stimulations carried out at different times and the analysis repeated twice produced the same results. Secondly, we have considered a restricted network according to electrode plot of SEEG recording which did not cover the entire cerebral cortex and employed HCP parcellations of the brain. This network represented only a part of the whole brain functional network but focuses on areas for that we know their temporal dynamic in response to nociceptive input. In addition, different template may result in different topological architecture (Sanabria-Diaz et al., 2010; Wang et al., 2009). To test the reproducibility of our findings, future investigations need to expand the range of brain regions and consider the effect that a specific parcellation has on modular structure.

Conclusion & Perspectives

In summary, the present results revealed the modular structure of pain functional network, and provide a framework to study the effect of pain modulatory factors such as the empathetic feedbacks over cortical organization. Studying networked modules and hubs in the brain are considered crucial to elucidating the neurophysiological dynamics in health and disease, which cannot be fully mirrored by structural features. These results provide valuable insights into the understanding of brain network architecture during acute pain in healthy subject.

Previous reports have further described that brain disorders or chronic pain may lead to progressive alteration in the brain network integrity and dynamic (Baliki et al., 2008; Tagliazucchi et al., 2010). According to our knowledge, only two studies attempted to identify alterations in the communities' structure of brain resting state networks in patients with chronic pain (Balenzuela et al., 2010) or migraine (Liu et al., 2012). In future studies, we will investigate with the same methodology whether pain disorders lead dysfunctions of functional modules and node roles as compared to the pain modular network described here in healthy subjects. That will extend our understanding of the biological mechanisms underlying such disorders.

Modular analysis can also have implication for clinical diagnosis from a network perspective in order to illustrate the effect of drug administration or brain stimulation.

Supplementary data

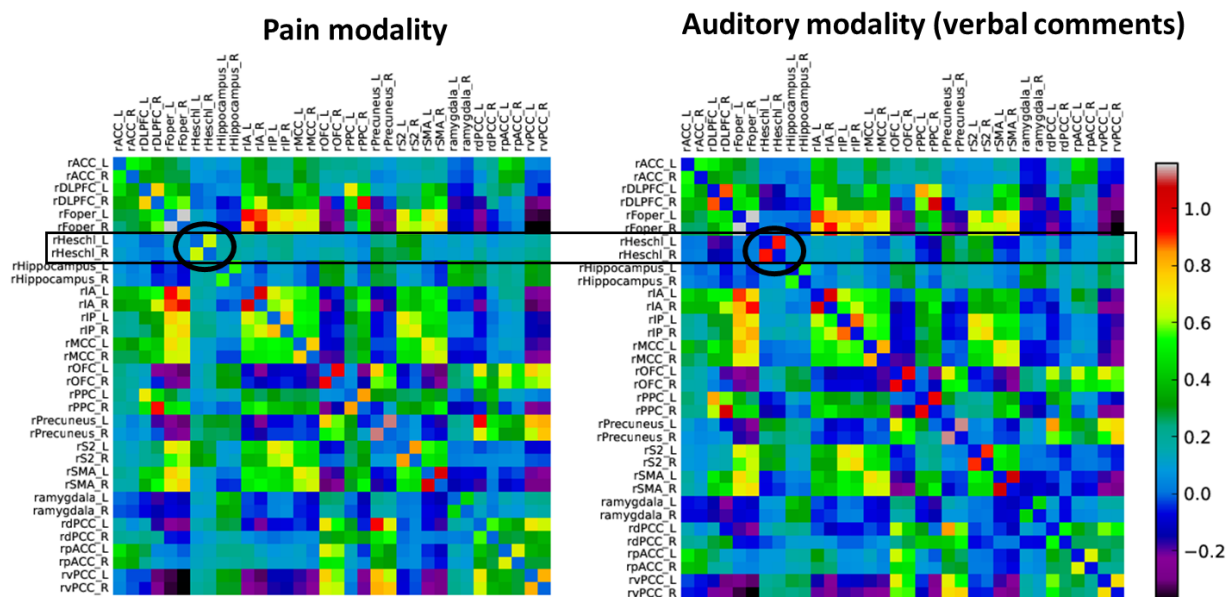


Fig. 4. Correlation matrices between brain regions at the group level, weighted on (right) pain stimuli and (left) audio stimuli. We note that the strength of inter-hemispheric Heschl correlation was increased in audio condition as compared to pain condition.

References

- Aru, J., Axmacher, N., Do Lam, A.T.A., Fell, J., Elger, C.E., Singer, W., Melloni, L. (2012). Local Category-Specific Gamma Band Responses in the Visual Cortex Do Not Reflect Conscious Perception. *J Neurosci* 32, 14909–14914.
- Balenzuela, P., Chernomoretz, A., Fraiman, D., Cifre, I., Sitges, C., Montoya, P., Chialvo, D.R. (2010). Modular Organization of Brain Resting State Networks in Chronic Back Pain Patients. *Front Neuroinformatics* 4.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R. (2008). Beyond Feeling: Chronic Pain Hurts the Brain, Disrupting the Default-Mode Network Dynamics. *J Neurosci* 28, 1398–1403.
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum Brain Mapp*.
- Bernard, J.F., Besson, J.M. (1990). The spino (trigemino) ponto amygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 63, 473.
- Bertolero, M.A., Yeo, B.T.T., D’Esposito, M. (2015). The modular and integrative functional architecture of the human brain. *Proc Natl Acad Sci* 112, E6798–E6807.
- Bressler, S.L., Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci* 14, 277–290.

- Brewer, J.A., Garrison, K.A., Whitfield-Gabrieli, S. (2013). What about the “Self” is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Front Hum Neurosci* 7.
- Bullmore, E., Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10, 186–198.
- Bullmore, E.T., Bassett, D.S. (2011). Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome. *Annu Rev Clin Psychol* 7, 113–140.
- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., Iadarola, M.J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934–1943.
- Cole, M.W., Reynolds, J.R., Power, J.D., Repovs, G., Anticevic, A., Braver, T.S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci* 16, 1348–1355.
- Craig, A.D. (2002). Opinion: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3, 655.
- Craig, A.D., Craig, A.D. (2009). How do you feel–now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10.
- 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, 14223–14235.
- Eguíluz, V.M., Chialvo, D.R., Cecchi, G.A., Baliki, M., Apkarian, A.V. (2005). Scale-Free Brain Functional Networks. *Phys Rev Lett* 94.
- Fortunato, S. (2010). Community detection in graphs. *Phys Rep* 486, 75–174.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguière, F., Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)-a study using intracortical recordings in humans: Pain Processing in S1 and M1 Cortex. *Hum Brain Mapp* 34, 2655–2668.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *PAIN®* 154, S29–S43.
- Gómez, S., Jensen, P., Arenas, A. (2009). Analysis of community structure in networks of correlated data. *Phys Rev E* 80.
- Guimera, R., Sales-Pardo, M., Amaral, L.A. (2007). Classes of complex networks defined by role-to-role connectivity profiles. *Nat Phys* 3, 63.
- He, Y., Wang, J., Wang, L., Chen, Z.J., Yan, C., Yang, H., Tang, H., Zhu, C., Gong, Q., Zang, Y., Evans, A.C. (2009). Uncovering Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity in Humans. *PLoS ONE* 4, e5226.
- Langsjo, J.W., Alkire, M.T., Kaskinoro, K., Hayama, H., Maksimow, A., Kaisti, K.K., Aalto, S., Aantaa, R., Jaaskelainen, S.K., Revonsuo, A., Scheinin, H. (2012). Returning from Oblivion: Imaging the Neural Core of Consciousness. *J Neurosci* 32, 4935–4943.
- Lee, M.C., Tracey, I. (2013). Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br J Anaesth* 111, 64–72.
- Liang, X., Zou, Q., He, Y., Yang, Y. (2016). Topologically Reorganized Connectivity Architecture of Default-Mode, Executive-Control, and Salience Networks across Working Memory Task Loads. *Cereb Cortex* 26, 1501–1511.
- Liu, J., Zhao, L., Li, G., Xiong, S., Nan, J., Li, J., Yuan, K., von Deneen, K.M., Liang, F., Qin, W., Tian, J. (2012). Hierarchical Alteration of Brain Structural and Functional Networks in Female Migraine Sufferers. *PLoS ONE* 7, e51250.
- Melzack, R., Casey, K.L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In *The Skin Senses*, (Springfield (IL): Charles C. Thomas), pp. 423–439.

- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage* 44, 715–723.
- Meunier, D., Fonlupt, P., Saive, A.-L., Plailly, J., Ravel, N., Royet, J.-P. (2014). Modular structure of functional networks in olfactory memory. *NeuroImage* 95, 264–275.
- Meunier, D., Lambiotte, R., Bullmore, E.T. (2010). Modular and Hierarchically Modular Organization of Brain Networks. *Front Neurosci* 4.
- D. Meunier, A. Pascarella, D. Bertrand-Dubois, J. Alves, F. Barlaam, **C. Fauchon**, A. Dehgan, T. Lajnef, E. Combrisson, D. Altukhov, K. Jerbi. *NeuroPycon: A python package for efficient multi-modal brain network analysis. (in progress)*
- 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, 2237–2249.
- Newman, M.E.J. (2004). Analysis of weighted networks. *Phys Rev E* 70, 056131.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.-C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguière, F., Michel, D., Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: Sensory and attentional networks. *Brain* 122, 1765–1780.
- Pomares, F.B., Creac’h, C., Faillenot, I., Convers, P., Peyron, R. (2011). How a clock can change your pain? The illusion of duration and pain perception. *PAIN* 152, 230–234.
- Power, J.D., Schlaggar, B.L., Lessov-Schlaggar, C.N., Petersen, S.E. (2013). Evidence for Hubs in Human Functional Brain Networks. *Neuron* 79, 798–813.
- Price, D.D. (2000). Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science* 288, 1769.
- Sanabria-Diaz, G., Melie-García, L., Iturria-Medina, Y., Alemán-Gómez, Y., Hernández-González, G., Valdés-Urrutia, L., Galán, L., Valdés-Sosa, P. (2010). Surface area and cortical thickness descriptors reveal different attributes of the structural human brain networks. *NeuroImage* 50, 1497–1510.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci* 27, 2349–2356.
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 18, 499–500.
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci* 105, 12569–74.
- Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., Chialvo, D.R. (2010). Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 485, 26–31.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391.
- Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533–544.
- Wang, J., Wang, L., Zang, Y., Yang, H., Tang, H., Gong, Q., Chen, Z., Zhu, C., He, Y. (2009). Parcellation-dependent small-world brain functional networks: A resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 30, 1511–1523.
- Wiech, K., Lin, C. -s., Brodersen, K.H., Bingel, U., Ploner, M., Tracey, I. (2010). Anterior Insula Integrates Information about Salience into Perceptual Decisions about Pain. *J Neurosci* 30, 16324–31.

Études complémentaires

Étude complémentaire 1 : Relation entre activité cérébrale et réponses cardiaques à la douleur, premiers résultats

But de l'étude

Dans cette partie, nous allons présenter les premiers résultats d'une analyse, visant à identifier les circuits cérébraux impliqués dans les réponses autonomiques cardiaques à la douleur. Une stimulation nociceptive active plusieurs circuits cérébraux, qui vont soutenir différents aspects de l'expérience douloureuse (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea and Peyron, 2013). La douleur est aussi couramment accompagnée par des réponses du système nerveux autonomes (Koenig et al., 2014). Cependant, les aires cérébrales à la base des réponses autonomiques à la douleur ne sont pas clairement identifiées. Dans nos études, le contexte, en particulier non-empathique, est capable d'influencer les réponses végétatives (Fauchon et al., 2017). Nous souhaitons donc identifier dans quelles régions corticales se fait cette régulation. Pour cela, lors de l'étude précédente en IRMf visant à étudier l'effet de l'empathie sur la douleur (chapitre 4), nous avons également enregistré en continue l'électrocardiogramme (ECG) et le diamètre pupillaire des sujets (Lukaszewicz et al., 2015). Des triggers enregistrés sur ces deux signaux physiologiques ont permis de les synchroniser avec les acquisitions des images fonctionnelles, de repérer les stimulations douloureuses et les commentaires empathiques. La même méthodologie présentée dans les études psychophysiques (voir chapitre 1 & 2) a été utilisé pour analyser la variabilité du rythme cardiaque et accéder aux réponses du système nerveux autonomes (réactivité sympathique et parasympathique). La méta-analyse de Ruiz Vargas et al. (2016) a permis de définir des aires cérébrales d'intérêts associées aux réponses autonomiques cardiaques. Grâce à un modèle d'imagerie incorporant des modulations paramétriques, nous avons étudié les activations qui corrélaient avec l'amplitude de la réponse cardiaque à la douleur. Nous avons peu d'expérience sur le traitement du signal pupillaire et sur la méthode pour accéder aux aspects autonomiques ; pour l'instant, seul sa réactivité à la douleur et aux commentaires a été évaluée. Dans ce travail, nous obtenons des résultats similaires à l'étude comportementale quant à l'effet de la stimulation douloureuse et du contexte. Nous reportons une augmentation de l'activité dans le cortex cingulaire périgénual en lien avec les réponses cardiaques douloureuses.

Méthodes

Seuls les éléments n'ayant pas été décrit précédemment sont reportés ici. Le protocole expérimental complet (sujets, procédure, etc.) est décrit dans les chapitres 5 et 6, ainsi que les paramètres d'acquisitions des images fonctionnelles.

Mesure de la fréquence cardiaque et du diamètre pupillaire

La fréquence cardiaque des sujets a été relevée en continu à l'aide du système Biopac MP 150 avec une unité secondaire ECG 100C (Biopac Systems Ins, CA), destiné spécifiquement à la mesure de signaux physiologiques dans l'IRM. Ce système est conçu pour ne pas créer d'artefact sur les images fonctionnelles. Trois électrodes étaient placées sur le torse des sujets en triangle afin de réduire au maximum le bruit de l'IRM sur le signal ECG (voir Niendorf et al., 2012 pour les recommandations ECG en IRM). Les enregistrements ECG ont été effectués en continu pour chaque session IRM, sous le logiciel AcqKnowledge et échantillonnés à 20 000 Hz. Des triggers ont été envoyés : par l'IRM lors l'acquisition de chaque image, par le système Pathway (Medoc) délivrant les stimulations douloureuses et par le logiciel E-Prime à chaque stimulation verbale (commentaire). Ils ont été enregistrés sur le signal, dans le même fichier pour assurer la synchronisation de l'ensemble.

Le diamètre pupillaire des sujets a été enregistré en continu à l'aide du système EyeLink 1000 (SR Research) utilisant une caméra infrarouge placée à l'arrière du tunnel. L'ensemble du système est relié par fibre optique permettant d'isoler les enregistrements de ceux de l'IRM et vice-versa. Pour une description plus complète du système voir (Jainta et al., 2011). Le logiciel intégré a été utilisé pour enregistrer le signal, échantillonné à 1 000 Hz. La valeur des données enregistrées est dans une unité arbitraire, sous la forme d'un nombre entier. Les triggers de l'IRM ont aussi été enregistrés sur le signal pupillaire, permettant la synchronisation et le recalage ultérieur sur l'ECG.

Ces deux systèmes ont été calibrés en début de séances lors de l'installation du sujet.

Traitement du signal cardiaque et pupillaire

Le signal cardiaque a été exprimé sous forme d'intervalle RR (inverse de la fréquence cardiaque) avec le logiciel HRVanalysis (Pichot et al., 2016). Les artefacts ont été corrigés visuellement et par interpolation.

Les deux signaux ont été ré-échantillonnés à 1000 Hz pour ensuite pouvoir être traités de concert. Ils ont ensuite été recalés temporellement, pour correspondre au début des acquisitions

des images fonctionnelles (IRM). Un filtre passe-bas simple de 40hz a été appliqué, car il semblait convenir le mieux pour réduire les artefacts de l'IRM. Les deux signaux ont ensuite été découpés, en fonction des stimuli nociceptifs, en considérant une période de 15s pré-stimulation et 20s post-stimulation (i.e. après le début du stimulus). Les changements d'amplitude en fonction de la stimulation douloureuse ou auditive ont été calculés en comparant la moyenne pré-stimulation (sur 5s) avec la moyenne post-stimulation centrée sur le pic de réponse (sur 5s). Pour les stimuli audio, la période correspondant à la diffusion du commentaire a été récupérée, puis comparée en fonction de la condition empathique.

Réponse du système nerveux autonome à la douleur et aux contextes

Une méthodologie identique à celle utilisée dans le chapitre 2 a été retenue pour l'étude de la variabilité cardiaque afin d'accéder aux réponses du système nerveux autonomes : sympathique (ratio LF/HF) et parasympathique (HF). On rappelle que LF = Basse fréquence et HF = haute fréquence. L'analyse de la variabilité autonome n'a pas été réalisée pour le signal pupillaire.

Statistiques

Des analyses statistiques ont été réalisées sur le RR, la pupille, HF, LF, le ratio LF/HF. Ces mesures ont été soumises à des analyses de variances (ANOVA) à mesures répétées : pour les stimulations nociceptives les facteurs « conditions expérimentales » (neutre, empathie, non-empathie) et stimulation (pré- vs post-stimulus) ont été testés. Pour les stimulations audio (période du commentaire), les mesures ont été comparées en fonction du facteur « condition ». Des tests post-hocs avec correction de Greenhouse-Geisser ont été appliqués lorsque nécessaires. Les différences sont significatives à $p < 0.05$ (moyenne \pm SEM). Les corrélations possibles de ces mesures entre elles et avec la perception douloureuse des sujets ont été évaluées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

Analyse des données d'imagerie fMRI

Le prétraitement des données d'imagerie a été réalisé au cours des analyses précédentes (voir chapitre 5 et 6). Brièvement, dans l'analyse individuelle, deux régresseurs d'intérêts correspondant aux périodes des stimuli audio et douloureux ont été définis. Nous souhaitons déterminer quelles régions cérébrales sont corrélées avec l'amplitude des réponses autonomes. Pour cela, l'amplitude de la réponse (différence entre pré- et post-stimulus) de chaque paramètre végétatif (RR, pupille, LF, HF, ratio LF/HF) pour les stimuli audio et douleur

a été récupérée. *Cependant, nous précisons qu'actuellement cette analyse n'est pas terminée et que les résultats ne concernent que la réponse cardiaque (amplitude RR).*

Individuellement, pour chaque régresseur (sur chaque onset audio et douleur) une modulation paramétrique correspondant à l'amplitude la réponse RR a été appliquée. La modulation paramétrique permet ainsi de donner un poids au régresseur, et d'isoler les régions cérébrales dont l'activité change avec l'amplitude la réponse RR. Une analyse de groupe a été réalisée avec les contrastes (test-T) représentant la modulation paramétrique. Les résultats ont été seuillés au niveau voxel ($p < 0.001$) et corrigés pour les comparaisons multiples (FWE). Ce modèle a été appliqué sur un nombre d'aires cérébrales limitées correspondant à celles décrites dans la méta-analyse de Ruiz Vargas et al. (2016) comme associées avec le contrôle des réponses cardiaques, voir tableau 1 (ci-dessous). Des ROIs sphériques de 5mm de rayon, soit un volume de 523mm^3 sur le pic, ont été définis.

Table 1 : Régions d'intérêts utilisées pour l'analyse IRMf par modulation paramétrique. Ce tableau est issu de la méta-analyse de Ruiz Vargas et al. (2016; table2) et fournit les résultats des régions cérébrales corrélant avec la fréquence cardiaque.

Name	Volume, mm^3	X	Y	Z	Extrema	Lat	Cor	Study
Dorsal anterior cingulate (BA32)	1,576	-5.6	34.7	-12.4	0.0180	L	+	18,19,39
Putamen	1,008	18.5	3.9	-10.6	0.0124	R	+	31,32
Ventromedial prefrontal cortex (BA25)	992	0.7	22.4	-15.7	0.0152	L	+	18,39
Caudate	936	9.2	3.5	6.9	0.0109	R	+	18,31
Inferior frontal gyrus (BA47)	928	-14.8	16.1	-11.4	0.0100	L	+	32,39
Precentral gyrus (BA4)	2,176	46.1	-8.4	49.1	0.0106	R	-	33,38
Middle frontal gyrus (BA6)					0.0083	R	-	
Amygdala	1,760	-23.4	-3.2	-21.3	0.0129	L	-	21,33,40
Insula (BA13)	1,512	39.7	-8.1	1.1	0.0075	R	-	18,21,33,40
Superior temporal gyrus (BA22)	928	-50.6	-16	4.3	0.0121	L	-	37,38
Middle frontal gyrus (BA47)	912	28.6	36.7	-8	0.0123	R	-	18,21
Parahippocampal gyrus (BA36)	776	-29.7	-33.4	-16.7	0.0105	L	-	18,21
Thalamus	752	-9	-17	12	0.0083	L	-	33
Medial frontal gyrus (BA10)	704	15.6	35.2	-12.4	0.0090	R	-	18

Name of the brain area, volume, and weighted center of main significant clusters associated with HR are reported in Talairach coordinates, along with extrema value, lateralization, type of correlation (either positive [+] or negative [-]), and studies contributing to each cluster.
BA = Brodmann area; Cor = correlation; HR = heart rate; L = left; Lat = lateralization; R = right.

Au vu des coordonnées fournies dans ce papier, on note quelques divergences avec le nom des régions fournies. Par exemple : le « dorsal anterior cingulate » a un pic très bas et correspond plutôt au cortex cingulaire périgénué. Il y a également d'autres approximations dont nous avons tenu compte.

Résultats

Variation de l'intervalle RR et du diamètre pupillaire en réponse aux stimuli douloureux selon le contexte empathique.

Intervalle RR et diamètre pupillaire : La stimulation douloureuse induisait une diminution significative de l'intervalle RR et du diamètre pupillaire ($F(1,28) = 5.67, p = 0.01$; $F(1,28) = 4.31, p = 0.04$ respectivement) en comparaison à la période pré-stimulation (Fig. 2). Aucun effet significatif de la condition ou de l'interaction condition*stimuli nociceptif n'a été détecté ni pour l'intervalle RR ($F(2,28) = 1.28, p = 0.28$; $F(1,28) = 0.36, p = 0.68$), ni pour la pupille ($F(1,28) = 1.24, p = 0.29$; $F(1,28) = 1.38, p = 0.26$). (Voir Fig. 1.)

La corrélation entre les moyennes individuelles des réponses cardiaque et pupillaire à la douleur est significative ($r^2 = 0.48, p < 0.001$), quel qu'en soit la condition (Fig. 2). Les corrélations entre les réponses végétatives à la douleur et la perception douloureuse des sujets n'étaient pas significatives.

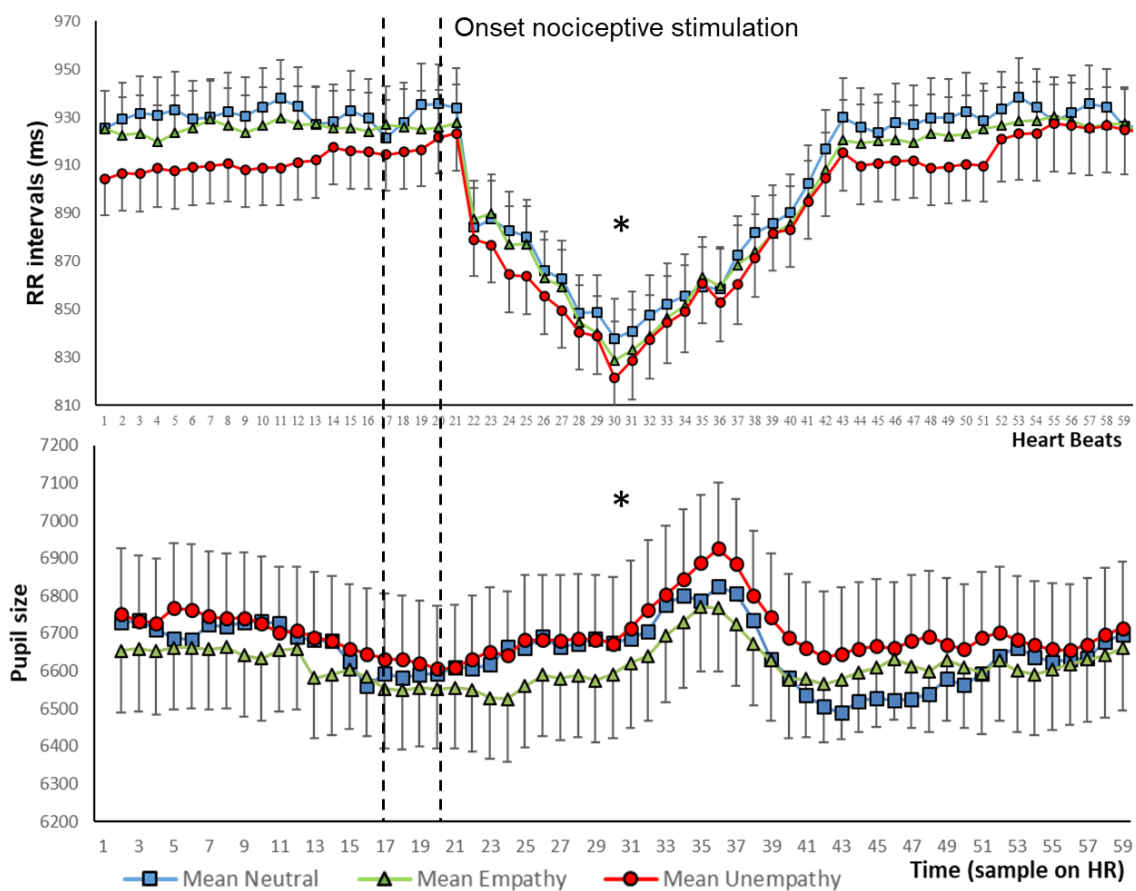


Fig. 1 : Représentation des réponses cardiaque et pupillaire aux stimulations nociceptives. La stimulation douloureuse entraîne une diminution significative de l'intervalle RR et une dilation pupillaire, sans changement lié à la condition (* $p < 0.05$).

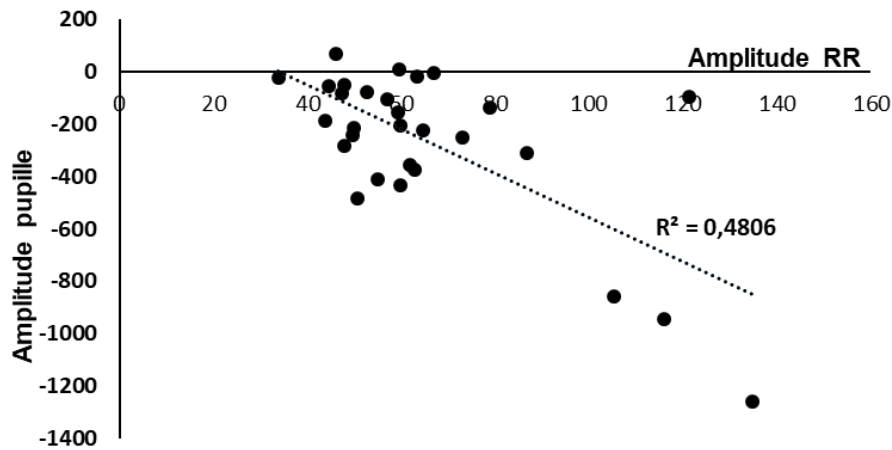


Fig. 2 : *Corrélation entre les réponses cardiaque (RR) et pupillaire (diamètre) aux stimulations nociceptives.* On observe que la réponse cardiaque évolue dans le même sens que la réponse pupillaire à la douleur, plus la tachycardie est forte, plus la dilation l'est également ($r^2= 0.48$, $p < 0.001$). Les deux amplitudes correspondent à la différence entre pré et post-stimulus nociceptif.

Variabilité de l'intervalle RR : En réponse à la stimulation douloureuse, l'index LF était significativement augmenté ($F(1,28) = 28.55$, $p < 0.001$) avec un effet significatif de la condition ($F(1,28) = 3.70$, $p = 0.036$), mais sans interaction entre douleur et contexte ($F(2,28) = 0.58$, $p = 0.52$). Les tests post-hoc présentent une augmentation significative du LF en condition non-empathique par rapport à aux conditions neutre ($p = 0.02$) et empathique ($p = 0.03$). La différence n'était pas significative entre la condition neutre et empathique ($p = 0.59$).

L'index HF n'a pas été modulé de façon notable par la stimulation douloureuse ($F(1,28) = 0.21$, $p = 0.97$) et n'a pas montré d'effet de la condition ($F(1,28) = 0.42$, $p = 0.62$) ou de l'interaction ($F(2,28) = 2.98$, $p = 0.08$).

Le ratio LF/HF a visiblement été modifié par la stimulation douloureuse ($F(1,28) = 6.23$, $p = 0.02$) avec un effet également significatif du facteur condition ($F(1,28) = 3.69$, $p = 0.03$), mais sans interaction entre les deux ($F(2,28) = 2.89$, $p = 0.07$). Les tests post-hoc révèlent une augmentation importante du ratio LF/HF en réponse aux stimuli nociceptifs durant la condition non-empathique par rapport à la condition neutre ($p = 0.02$), mais n'atteint pas la significativité par rapport à la condition empathique ($p = 0.06$). Aucune différence significative n'a été trouvée entre la condition neutre et empathique ($p = 0.12$).

Variation de l'intervalle RR et du diamètre pupillaire en réponse aux commentaires empathiques.

Intervalle RR et diamètre pupillaire : le contenu des commentaires audio influençait directement l'intervalle RR ($F(1,28) = 3.99, p = 0.03$) mais pas le diamètre pupillaire ($F(1,28) = 2.97, p = 0.07$). Les tests post-hoc ont montré que la condition non-empathique diminuait significativement l'intervalle RR en comparaison à la condition neutre ($p = 0.03$) et approchait la significativité avec la condition empathique ($p = 0.06$). Aucune différence significative n'a été trouvée entre la condition neutre et empathique ($p = 0.12$). (Voir Fig. 3.)

Variabilité de l'intervalle RR lors des commentaires empathiques : l'index LF et HF n'ont pas été significativement modifiés par les conditions expérimentales ($F(2,28) = 3.21, p = 0.07$; $F(2,28) = 0.61, p = 0.55$ respectivement).

Cependant, le ratio LF/HF a été modifié significativement par les conditions empathiques ($F(2,28) = 4.15, p = 0.02$). Les tests post-hoc montrent une augmentation significative du ratio LF/HF (Fig. 3) en réponse à la condition non-empathique par rapport à la condition neutre ($p = 0.01$) mais non significative par rapport à la condition empathique ($p = 0.07$). Aucune différence significative n'a été trouvée entre la condition neutre et empathique ($p = 0.79$).

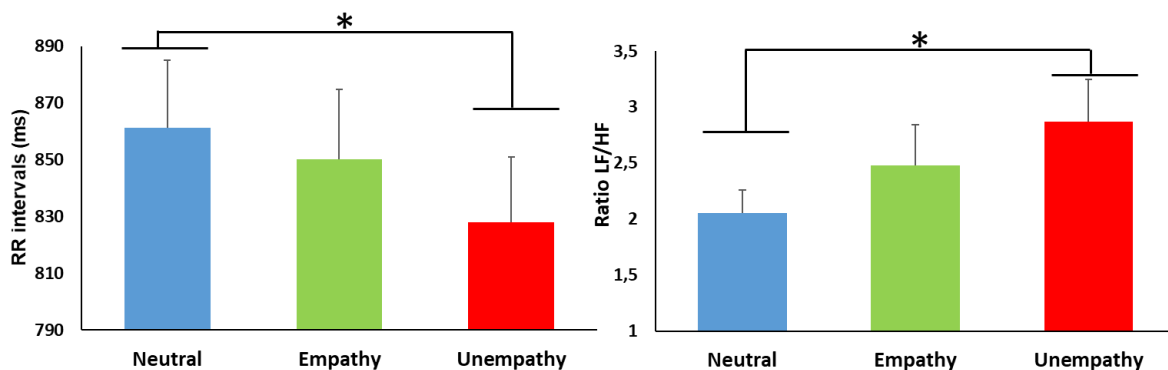


Fig. 3 : Représentation de la variabilité cardiaque en réponse aux commentaires empathiques. Les commentaires non-empathiques entraînent une diminution significative de l'intervalle RR et une augmentation de la réactivité sympathique représentée par le ratio LF/HF (* $p < 0.05$).

Activité cérébrale associée à l'amplitude de la réponse cardiaque à la douleur.

L'analyse par modulation paramétrique a montré que seul le cortex cingulaire antérieur périgénuel (CCAp) a été associé aux variations de la réponse cardiaque douloureuse (Fig. 4.).

Le signal BOLD étant faible, la comparaison des conditions empathiques par l'intermédiaire de cette analyse n'a pas révélé d'activation cérébrale significative.

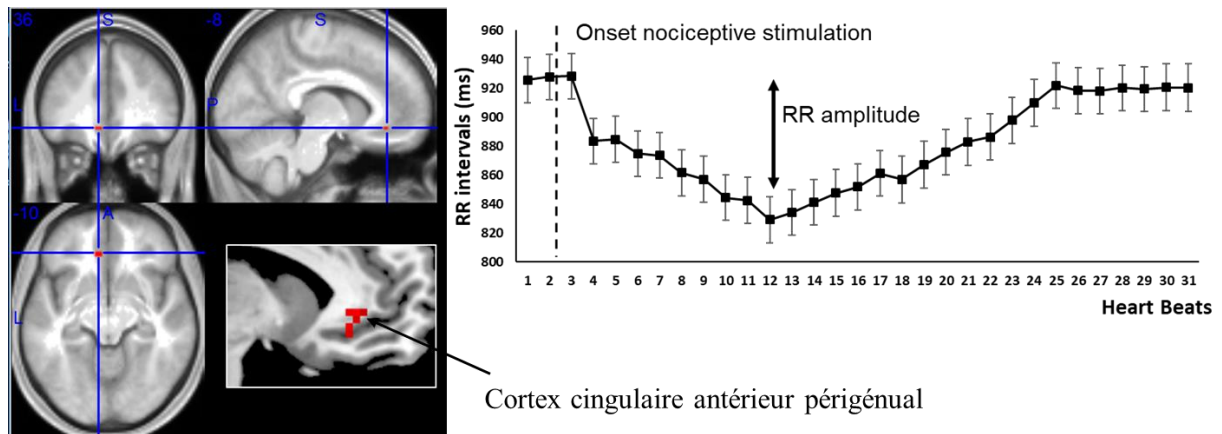


Fig. 4 : Augmentation de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur périgénual (CCAp) en lien avec l'amplitude des réponses cardiaques douloureuses. L'analyse paramétrique en IRMf montre une seule région, le CCAp dont l'activité évolue avec l'amplitude de la réponse RR. Elle est représentée en moyenne (à droite) au niveau du groupe.

Conclusion de l'étude

Ces premiers résultats sont prometteurs car nous retrouvons dans l'IRM des modulations cohérentes avec les études précédentes (chapitre 1 & 2). Les stimuli nociceptifs induisent une augmentation de la fréquence cardiaque (diminution de l'intervalle RR) via l'augmentation de la réactivité sympathique, sans changement parasympathique. De manière concordante avec la réactivité cardiaque, on observe une dilation de la pupille en réponse aux stimuli douloureux. Les variations du diamètre pupillaire une fois mieux comprises pourront constituer un marqueur physiologique complémentaire. Comme dans l'étude comportementale, les commentaires non-empathiques provoquaient une augmentation de la fréquence cardiaque et de la réactivité sympathique à la douleur par rapport à la condition neutre. L'absence de différence avec la condition empathique peut s'expliquer par la variabilité des données, plus importante dans cette étude. Malgré l'ensemble des précautions pour éviter que le signal IRM n'impacte l'enregistrement cardiaque, des artefacts ont pu être oubliés. Le signal pupillaire présente également de la variabilité, ce qui n'a pas permis de refléter un effet des conditions empathiques. L'unité arbitraire imposée par le système (EyeLink) induit des données qui varient beaucoup d'un sujet à un autre. Il sera nécessaire de les reprendre en les normalisant.

En imagerie, seule l'activité du cortex cingulaire antérieur périgénual (CCAp) a été associée aux variations de la réponse cardiaque douloureuse. Cette région cérébrale est cohérente avec les études précédentes qui ont montré le rôle important du CCAp dans la réponse physiologique à la douleur (Critchley et al., 2003; Goswami et al., 2011; Maihöfner et al., 2011; Perlaki et al., 2015). Le CCAp serait également un bon candidat pour soutenir les modulations

autonomiques liées au contexte (non-empathique). En effet, l'activité de cette région a été associée dans des travaux précédents aux réponses cardiovasculaires liées au stress (Critchley et al., 2005; Wager et al., 2009b, 2009a). L'analyse en imagerie n'est qu'à son commencement, les futures analyses permettront d'apporter une vision plus précise du contrôle autonome à la douleur (principalement sympathique) et d'évaluer dans quelles régions du cerveau se fait la modulation par le contexte.

Références

- 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, 463–463.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B., Cipolotti, L., Shallice, T., Dolan, R.J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 126, 2139–2152.
- Critchley, H.D., Tang, J., Glaser, D., Butterworth, B., Dolan, R.J. (2005). Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *NeuroImage* 27, 885–895.
- Fauchon, C., Faillenot, I., Perrin, A.M., Borg, C., Pichot, V., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., Peyron, R. Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support in a pain test. *Eur J Neurosci* n/a-n/a.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *PAIN®* 154, S29–S43.
- Goswami, R., Frances, M.F., Shoemaker, J.K. (2011). Representation of somatosensory inputs within the cortical autonomic network. *NeuroImage* 54, 1211–1220.
- Jainta, S., Vernet, M., Yang, Q., Kapoula, Z. (2011). The pupil reflects motor preparation for saccades – even before the eye starts to move. *Front Hum Neurosci* 5.
- Koenig, J., Jarczok, M.N., Ellis, R.J., Hillecke, T.K., Thayer, J.F. (2014). Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: A systematic review: HRV nociceptive stimulation review. *Eur J Pain* 18, 301–314.
- Lukaszewicz, A.-C., Dereu, D., Gayat, E., Payen, D. (2015). The Relevance of Pupillometry for Evaluation of Analgesia Before Noxious Procedures in the Intensive Care Unit: *Anesth Analg* 120, 1297–1300.
- Maihöfner, C., Seifert, F., DeCol, R. (2011). Activation of central sympathetic networks during innocuous and noxious somatosensory stimulation. *NeuroImage* 55, 216–224.
- Thoralf Niendorf, Lukas Winter and Tobias Frauenrath (2012). Electrocardiogram in an MRI Environment: Clinical Needs, Practical Considerations, Safety Implications, Technical Solutions and Future Directions, *Advances in Electrocardiograms – Methods and Analysis*, PhD. Richard Millis (Ed.)
- Perlaki, G., Orsi, G., Schwarcz, A., Bodi, P., Plozer, E., Biczó, K., Aradi, M., Doczi, T., Komoly, S., Hejmel, L., Kovacs, N., Janszky, J. (2015). Pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex: An ECG-fMRI study in men. *J Neurol Sci* 349, 202–208.
- Pichot, V., Roche, F., Celle, S., Barthélémy, J.-C., Chouchou, F. (2016). HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* 7.
- Ruiz Vargas, E., Sörös, P., Shoemaker, J.K., Hachinski, V. (2016). Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis: Cardiac Control. *Ann Neurol* 79, 709–716.

Wager, T.D., van Ast, V.A., Hughes, B.L., Davidson, M.L., Lindquist, M.A., Ochsner, K.N. (2009a). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat, Part II: Prefrontal-subcortical pathways and relationship with anxiety. *NeuroImage* 47, 836–851.

Wager, T.D., Waugh, C.E., Lindquist, M., Noll, D.C., Fredrickson, B.L., Taylor, S.F. (2009b). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat. *NeuroImage* 47, 821–835.

Étude complémentaire 2 : Généralisation de la CATS Française à l'ensemble du personnel soignant. Relation entre attachement et effets des feedbacks empathiques sur la douleur

But de l'étude

Le questionnaire CATS (*client attachment to therapist scale*) est maintenant traduit et validé en français, cependant il est limité à l'évaluation d'une relation spécifique, celle entre un psychothérapeute et son patient. Notre ambition est de pouvoir l'utiliser dans le cadre de nos études, afin de tester si l'attachement est un facteur conditionnant l'effet de modulateurs de la douleur comme les feedbacks empathiques. Pour cela nous avons généraliser ce questionnaire pour évaluer l'attachement d'un sujet par rapport cette fois au personnel médical. D'autres questionnaires généraux d'attachement existent (voir Ravitz et al., 2010 pour revue) mais ici l'idée était de se rapprocher au plus près de l'attachement dans la relation thérapeutique, qui est bien spécifique, et assez proche de celui mesurer par le CATS. Certains items sont communs à la pratique médicale, ce qui en faisait un bon point de départ (Mallinckrodt et al., 1995, 2015).

L'effet bénéfique de l'empathie semble être modéré par les caractéristiques de l'individu, tel que son style d'attachement (Hurter et al., 2014; Sambo et al., 2010) et son degré de dramatisation (*catastrophizing*) face à la douleur (Sullivan et al., 2004). Dans une seconde partie, nous avons tenté d'étudier la relation entre ces facteurs et l'effet de l'empathie sur la douleur. Dans ce but, les sujets de l'expérience en IRM (chapitre 4) ont complété après la séance des questionnaires d'attachement : le CATS traduit et adapté (en cours de validation), le CaMIR (*cartes des modèles individuels de relation*) développé et validé par Pierrehumbert et al. (1996). Le questionnaire de dramatisation PCS (*pain catastrophizing scale* ; Tremblay et al., 2008) et le questionnaire d'empathie IRI de Davis (*interpersonal reactivity index* ; Gilet et al., 2013).

Méthodes

Validation de l'adaptation du questionnaire CATS-F

A partir du CATS français (CATS-F), les items non spécifiques à la psychothérapie ont été modifié en changeant notamment le mot « psychologue » par « médecin ». Les items propres à la psychothérapie ont été complètement remanié par le même groupe d'expert que pour la traduction. Les 3 dimensions d'attachement de départ (sécurisante, évitante et préoccupée) ont été conservée. Cette version du CATS-F généralisée a été rempli par 212 participants sains. La fréquence des consultations avec leur praticien a été récupéré. Ils ont aussi

complété des questionnaires de dépression et d'anxiété (Beck Depression Inventory 13-Items (BDI-13): (Beck et al., 1988) ;(STAI) : Spielberger et al., 1970). La même méthodologie que pour l'étude de traduction de la CATS a été utilisé avec une analyse en composante principale (pour plus de détail voir méthodes chapitre 3). La validité concurrente de l'échelle a été testé (sur 65 sujets) par rapport à la version française du RSQ : Relationship Styles Questionnaires, (Guédeney et al., 2010). Le RSQ a été choisi car il a déjà été utilisé dans une étude regroupant mesure de l'attachement et environnement de soin (Ciechanowski, 2002).

Etude de la relation entre l'effet de l'empathie sur la douleur et les données psychométriques.

Deux analyses par régression linéaire multiple avec l'effet de l'empathie ou de la non-empathie comme variables prédictives ont été mené. L'effet ces variables ont été considéré comme la différence entre la cotation douloureuse (VAS) dans la condition empathique ou non-empathique par rapport à la condition neutre. Les variables explicatives rentrées dans le modèle de régression étaient les scores des échelles : CATS-F adapté, CaMIR, PCS, IRI, Beck, STAY. Les scores ont été considéré significatif à $p < 0.05$.

Résultats

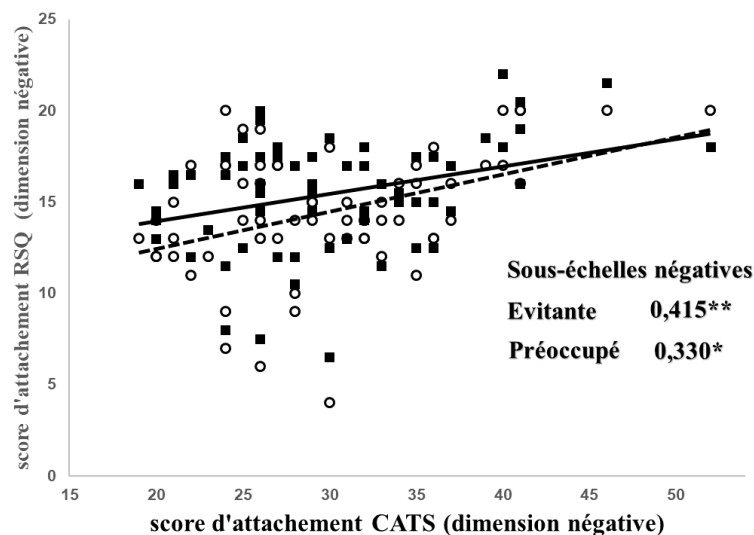


Figure 1 : Corrélation entre les scores des échelles CATS adapté et RSQ pour les dimensions négatives (Evitant et préoccupé). Les corrélations sont significatives ($p < 0.05$) et ont été testé sur 65 sujets.

Premiers résultats de l'analyse de validation de l'adaptation de la CATS

L'ACP montrent une structure factorielle en 3 facteurs, expliquant 43% de la variance. 4 items sont exclus car ils n'appartiennent à aucun facteur et 4 items changent de dimension par rapport à la CATS-F de façon cohérente. Les 3 facteurs correspondent aux 3 sous-échelles

d'attachement. La cohérence interne des sous-échelles est moyenne ($\alpha = 0.7$), les autres tests de fiabilité (moyenne des corrélations inter-item et analyse split-half) montrent que certains items tirent la cohérence interne vers le bas. La validité concurrente est vérifiée pour les dimensions négatives (Fig. 1), avec une corrélation significative entre les scores de la CATS adaptée et du RSQ (Évitant : $r^2 = 0.42$ et Préoccupée : $r^2 = 0.33$; $p < 0.01$). Elle n'est pas significative pour la dimension positive (Secure : $r^2 = 0.12$).

Résultats de la régression linéaire multiple

L'équation de régression était significative ($F(19, 10) = 3.09$; $p = 0.036$) montrant que les variables explicatives contribuent à la variabilité de l'empathie. On note l'absence de multi colinéarité entre les variables étudiées ($VIF < 10$). Bien que les scores de la CaMIR et de la CATS soient relativement proches ($VIF = 7.5$), du fait qu'elles évaluent des aspects similaires.

Les scores d'attachements évitant de la CATS et de la CaMir étaient significatifs et expliquaient une partie de la variabilité des scores de douleur en empathie ($r^2 = -0.32$; $p = 0.03$; $r^2 = -0.27$; $p = 0.042$). Les autres variables étaient peu explicatives et non significatives.

Par contre, pour l'effet de la condition non-empathique, l'équation de régression n'était pas significative ($F(19, 10) = 1.89$; $p = 0.13$). En limitant le nombre de variable et en étudiant un modèle uniquement avec les scores des dimensions de la CATS, on obtient une relation significative (au seuil) entre la variabilité de la cotation douloureuse en non-empathie et le score d'attachement préoccupé (ou anxieux) ($r^2 = 0.12$; $p = 0.047$).

Premières conclusions de cette étude

Le développement de cet outil d'évaluation de l'attachement entre une personne et son médecin est en phase de validation et le questionnaire n'est pas encore complètement utilisable en l'état. Certains des items baissent la cohérence interne du questionnaire, il va donc falloir les retravailler ou envisager de les supprimer. D'autant, que leurs variabilités entraînent en partie l'absence de corrélation entre les dimensions positives lors de la validité concurrente. Les retours des participants nous permettront de remanier ces items. Les prochaines études auront donc pour but de continuer le développement de ce questionnaire. Nous souhaitons également le comparer à une mesure de la qualité de la relation thérapeutique (type working alliance inventory) pour évaluer la plus-value apporter par le questionnaire.

L'analyse de régression multiple avait pour but d'avoir une première idée de l'impact individuelle de l'attachement et de la dramatisation dans l'effet des feedbacks empathiques sur la douleur. L'échelle CATS est en cours de validation, il faut donc considérer ces résultats avec prudence. Toutefois, les résultats semblent indiquer que plus les sujets ont un style d'attachement évitant (insecure) moins l'empathie diminue la cotation douloureuse. A l'inverse, plus ils avaient un style d'attachement anxieux, plus la non-empathie augmenté la cotation. Seul la variable attachement était reliée à l'effet du support empathique, et ceux de manière cohérente avec les études précédentes (Hurter et al., 2014; Sambo et al., 2010). En ce qui concerne, la dramatisation (catastrophizing) évaluée avec une échelle validée, nous n'avons pas trouvé de relation significative avec l'effet de l'empathie ou de la non-empathie sur la douleur. L'évaluations des sous-scores des échelles n'a pas apporté d'informations supplémentaires mais nous ne pouvons tester un grand nombre de combinaison sur un seul jeu de donnée. Les corrélations restent faibles car les variations d'attachement et de douleur reste modeste. Il sera intéressant de tester ces facteurs en sélectionnant au préalable des groupes de sujets avec des styles d'attachements bien démarqués.

Références

- Beck, A.T., Steer, R., Garbin, M. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8, 77–100.
- Ciechanowski, P.S. (2002). Attachment Theory: A Model for Health Care Utilization and Somatization. *Psychosom Med* 64, 660–667.
- Gilet, A.-L., Mella, N., Studer, J., Grün, D., Labouvie-Vief, G. (2013). Assessing dispositional empathy in adults: A French validation of the Interpersonal Reactivity Index (IRI). *Can J Behav Sci Rev Can Sci Comport* 45, 42–48.
- Guédénéy, N., Fermanian, J., Bifulco, A. (2010). La version française du Relationship Scales Questionnaire de Bartholomew (RSQ, Questionnaire des échelles de relation) : étude de validation du construit. *L'Encéphale* 36, 69–76.
- Hurter, S., Paloyelis, Y., de C. Williams, A.C., Fotopoulou, A. (2014). Partners' Empathy Increases Pain Ratings: Effects of Perceived Empathy and Attachment Style on Pain Report and Display. *J Pain* 15, 934–944.
- Mallinckrodt, B., Choi, G., Daly, K.D. (2015). Pilot test of a measure to assess therapeutic distance and its association with client attachment and corrective experience in therapy. *Psychother Res* 25, 505–517.
- Mallinckrodt, B., Gantt, D.L., Coble, H.M. (1995). Attachment patterns in the psychotherapy relationship: Development of the Client Attachment to Therapist Scale. *J Couns Psychol* 42, 307–317.
- Pierrehumbert, B., Karmaniola, A., Sieye, A., Meister, C., Miljkovitch, R. & Halfon, O. Les modèles de relations: Développement d'un auto-questionnaire d'attachement pour adultes. *Psychiatrie de l'Enfant*, 1, 1996, 161-206
- Ravitz, P., Maunder, R., Hunter, J., Sthankiya, B., Lancee, W. (2010). Adult attachment measures: A 25-year review. *J Psychosom Res* 69, 419–432.

Sambo, C.F., Howard, M., Kopelman, M., Williams, S., Fotopoulou, A. (2010). Knowing you care: Effects of perceived empathy and attachment style on pain perception: *Pain* 151, 687–693.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Paolo Alto Calif Consult Psychol Press*.

Sullivan, M.J., Adams, H., Sullivan, M.E. (2004). Communicative dimensions of pain catastrophizing: social cueing effects on pain behaviour and coping: *Pain* 107, 220–226.

Tremblay, I., Beaulieu, Y., Bernier, A., Crombez, G., Laliberté, S., Thibault, P., Velly, A.M., Sullivan, M.J. (2008). Pain catastrophizing scale for francophone adolescents: a preliminary validation. *Pain Res Manag* 13, 19–24.

III. DISCUSSION GÉNÉRALE

Recevoir des commentaires empathiques en provenance d'autrui suffit à réduire significativement l'intensité de douleur perçue des sujets, en comparaison à une situation neutre ou non-empathique (chapitre 1). Ce résultat est cohérent avec les modèles théoriques (Decety and Fotopoulou, 2015; Edmond and Keefe, 2015; Hadjistavropoulos et al., 2011; Krahé et al., 2013; Newton, 2013) et les observations cliniques (Oh, 1991; Sohn, 2003; Stevenson, 2002) soulignant le rôle bénéfique d'une attitude empathique sur la perception douloureuse. Nous apportons ici, une première preuve expérimentale de cet effet en induisant dans les conditions de cette étude une réduction de la cotation douloureuse de l'ordre de 12%. Cette modulation est d'intensité similaire à celle obtenue avec d'autres facteurs émotionnels (Wunsch et al., 2003; Godinho et al., 2006), cognitivo-attentionnels (Peyron et al., 1999) ou perceptif (Pomares et al., 2011). Contrairement à nos prédictions, les commentaires non-empathiques ne parvenaient pas à induire des changements significatifs de la perception douloureuse. Les recommandations des filières de formation aux soins et les conclusions générales des études (Krahé et al., 2013), suggèrent que des commentaires négatifs ont un effet délétère sur la douleur et doivent par conséquent être évités. Nous n'avons pas de préconisation contraire, évidemment, mais elles ne sont pas justifiées au vue de nos travaux. Ces résultats comportementaux sont robustes, dans la mesure ils ont été reproduits sur un second groupe de sujets dans l'IRM, soit sur un total de 56 sujets sains, naïfs de cette manipulation expérimentale. Il est donc peu probable que l'absence d'influence de la non-empathie sur la douleur soit liée à une faiblesse statistique.

Seulement un tiers des participants avaient leur ressenti douloureux influencé par le contexte non-empathique, ce qui explique sûrement l'absence d'effet significatif au niveau du groupe. Or, un contexte négatif est souvent plus efficace qu'un positif pour moduler la douleur. Par exemple, l'effet nocebo induit par des suggestions verbales négatives entraîne une augmentation de la douleur plus large que l'effet inverse produit par le placebo (Benedetti et al., 2007; Carlino and Benedetti, 2016). Observer des images désagréables ou la souffrance d'une autre personne augmente la cotation douloureuse, alors que des images positives ont peu d'effet (Godinho et al., 2006; Wunsch et al., 2003). Dans les travaux testant l'effet d'un environnement positif ou négatif sur la douleur (la présence/absence d'un individu avec interaction verbale ou non), les conclusions sont assez contradictoires mais globalement les interactions négatives augmentent la cotation de douleur (Eisenberger and Lieberman, 2004; Krahé et al., 2013). En d'autres termes, cette expérience valide l'intuition que recevoir de l'empathie soulage la douleur mais que l'inverse ne l'aggrave pas contrairement à ce que

prédisent les modèles tel que le « *free energy framework* » (Krahé et al. 2013). D'après ces précédents travaux, les modulations de la douleur dépendent du degré avec lequel les sujets perçoivent les intentions explicites des observateurs. Dans notre expérience, les commentaires empathiques étaient perçus par tous les sujets comme positifs. Ils percevaient bien les commentaires non-empathiques comme négatifs par rapport à la situation neutre mais seulement 1/3 les ont trouvés vraiment déplaisants à leurs égards et les autres les ont plus facilement ignorés. La construction des scénarios dans laquelle nous avons choisi d'éviter les jugements de valeurs sur l'individu a pu minimiser l'impact du contenu non-empathique. Il est aussi possible que les sujets aient fait plus volontiers abstraction des éléments délétères des feedbacks non-empathiques, comme pour mieux s'en prémunir. En effet, les commentaires sont clairement perçus comme négatifs en terme de valence émotionnelle et ils ont été validés comme tel (chapitre 1). Un système de sélection de l'information permettant de négliger les éléments délétères pourrait expliquer que les feedbacks non-empathiques ne semblent pas en mesure, sur deux études consécutives d'entraîner un effet pro-algique. Comme argument supplémentaire, les commentaires non-empathiques étaient suffisants pour induire une réponse autonome chez nos sujets. D'une certaine manière, ils ne laissaient donc pas les sujets indifférents, et pouvaient induire au même titre que d'autres conditions aversives, telle que la douleur des modifications du système nerveux végétatifs.

Nous avons observé que la seule écoute des dialogues non-empathiques entraînait une augmentation de la fréquence cardiaque associée à une réactivité du système nerveux sympathique. Les émotions négatives (Lane et al., 2009) ou les situations de stress (Wager et al., 2009; Wang et al., 2016) sont plus à même d'induire des changements de l'activité autonome sympathique que les émotions positives. Ainsi les commentaires empathiques n'ont pas eu d'effet sur les réponses physiologiques. Les stimulations nociceptives ont logiquement induit, elles aussi une forte réactivité cardiaque via une augmentation de l'activité sympathique (Koenig et al., 2014). De plus, cette réactivité sympathique cardiaque à la douleur était augmentée par le contexte non-empathique (chapitre 2). Ce résultat est important, car il illustre une interaction entre le contexte et les contrôles autonomes de la douleur. Des résultats concordants ont été obtenus dans l'IRM, malgré les difficultés d'enregistrement de la variabilité cardiaque (étude complémentaire 1). De la même façon, dans l'étude de Sambo et al. (2010) la réponse cardiaque des sujets était augmentée lorsqu'ils se retrouvaient seuls face à la douleur, par rapport à une situation où ils étaient accompagnés. Percevoir l'attitude d'autrui provoque donc des réponses physiologiques, qui peuvent directement s'additionner ou se coupler

(Goldstein et al., 2017) à celles engendrées par la douleur. L'enregistrement des réponses physiologiques a été proposé en clinique pour évaluer la perception douloureuse des patients (Wodey et al., 2003 ; Loggia et al., 2011). Dans nos études, le système végétatif se met bien en jeu mais traduit probablement une alerte peu spécifique, car dissocié de la cotation douloureuse des sujets. Il pourrait intégrer en parallèle les événements aversifs dont la douleur et le contexte négatif mais de manière insuffisamment sensible pour quantifier le ressenti douloureux. Ce défaut de spécificité dans la réponse végétative pourrait expliquer que son utilisation en clinique comme marqueur de la perception douloureuse soit faussée (Meeuse et al., 2013), par exemple par le comportement alentour des personnels soignants.

Afin d'explorer sans *apriori* les réponses cérébrales en lien avec notre paradigme, nous avons préféré débiter l'analyse des données par une approche ICA (independent component analysis). Les cartes d'activations fonctionnelles correspondant aux stimulations douloureuses, aux feedbacks empathiques et à l'interaction entre les deux ont été isolées (chapitre 4). La seule carte fonctionnelle dont l'activité est modulée par l'intensité douloureuse et le contexte empathique, impliquait les structures du default mode network (DMN : vmPFC et Prec/CCP) mais aussi le DLPFC et l'insula postérieure (Ip). L'activité de ce réseau était reliée à la fois aux feedbacks empathiques (augmentation de l'activité par rapport à la situation neutre et non-empathique) et à la perception douloureuse (corrélation négative). C'est donc au cœur de ces structures cérébrales, en accord avec les résultats psychophysiques, que doit se produire la réduction de l'intensité douloureuse induite par l'empathie d'autrui. Or, l'insula postérieure ne fait pas partie du DMN, mais c'est une structure d'intérêt dans notre expérience. En effet, l'insula postérieure est considérée comme la structure sensorielle primordiale du processus douloureux (Garcia-Larrea, 2012; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Mazzola et al., 2012). Elle est activée précocement en réponse à un input nociceptif, et intervient dans les premières phases de son intégration corticale (Bastuji et al., 2016). Le cluster d'activation était controlatéral à la stimulation (hémisphère droit) et se situait dans le gyrus long antérieur (ALG) (Faillenot et al., 2017). L'activité de la partie dorsale de Ip (ALG) joue un rôle important dans les premières phases de codage de l'intensité douloureuse (Frot et al., 1999), et il a été montré que son activité peut corrélérer avec la perception du sujet (Segerdahl et al., 2015). L'augmentation de la connectivité entre le DMN et Ip pourrait donc refléter un système de contrôle se mettant en place en préparation à la prochaine stimulation douloureuse. Ce type de pré-conditionnement impliquant une régulation de l'activité cérébrale d'une région sensorielle via le DMN a déjà été illustré au cours de tâche attentionnelle (voir Chadick and Gazzaley, 2011) ou dans le cas de

douleur clinique (Loggia et al., 2013). Le DLPFC fait partie du réseau exécutif central (CEN :Fox and Raichle, 2007) et peut être recruté lors de tâches cognitives attentionnelles (Miller and Cohen, 2001), comme ici avec les commentaires empathiques. Son recrutement pourrait concourir à réguler le DMN (Chen et al., 2013) et activer les voies de contrôle de la douleur (vmPFC : Tracey and Mantyh, 2007; Wiech, 2016). Le DMN est un réseau anti-corrélé par nature, actif au repos et désengagé pendant une tâche sollicitant des ressources attentionnelles (Posner and Dehaene, 1994 ; Gusnard & Raichle, 2001 ; Raichle & Gusnard, 2005) tel que la douleur (Coghill et al., 1999; Kong et al., 2010; Peyron et al., 1999). Dans nos résultats, l'anti-corrélation naturelle avec le réseau de la douleur est diminuée dans la condition empathique. De récents travaux ont souligné l'importance de cette communication avec le DMN dans l'expérience douloureuse, normal ou pathologique (Baliki et al., 2014; Hemington et al., 2015; Kucyi et al., 2014; Kucyi and Davis, 2015; Loggia et al., 2013). Une de ces études a montré que le désengagement de l'attention porté au stimulus est associé à une diminution de la désactivation du DMN, induisant un effet anti-nociceptif (Kucyi et al., 2013). Ici, un système de modulation similaire serait potentiellement impliqué, où les sujets se concentrant sur les feedbacks empathiques pourraient plus facilement désengager leur attention du stimulus douloureux. Cela se traduirait par un recrutement du DMN, un changement de son interaction avec la douleur et par rétroaction un contrôle de l'entrée sensorielle au niveau de l'Ip, modulant le ressenti de la prochaine stimulation nociceptive (voir Fig. 3.1).

La comparaison des activations fonctionnelles (chapitre 5) montre que seule l'activité du cortex cingulaire postérieure / Precuneus (CCP / Prec) répercute l'effet du contexte. Cette structure cérébrale distinguait la perception douloureuse entre nos deux conditions d'intérêts, fortement recrutée en empathie et diminuée en non-empathie (voir chap. 5, Fig. 3). Le CCP / Prec est connu pour jouer un rôle crucial dans la représentation du « soi » (*self-referential*), et dans la distinction entre soi et autrui (Brewer et al., 2013; Demertzi et al., 2013; DeWitt et al., 2015; Ruby and Decety, 2001; Vogt, 2005). Il est aussi impliqué dans notre capacité à nous représenter les pensées et ressentis d'autrui (voir pour revue Bernhardt and Singer, 2012). Dans les études sur l'hypnose, il a été montré que l'activité du CCP / Prec reflétait le contenu des suggestions hypnotiques, impliquées dans la réinterprétation des sensations somatiques (Rainville et al., 1999). Le CCP / Prec joue donc un rôle pivot dans notre tâche pour intégrer les suggestions positives des expérimentateurs (Kawamichi et al., 2016) et engager une modulation de la douleur. Dans la même optique, dans le débriefing, les sujets percevaient volontiers les commentaires empathiques comme les concernant directement, tandis qu'ils

faisaient facilement abstraction des commentaires non-empathiques. Ce phénomène de référence des commentaires à soi ou non se reflète dans l'activité de cette zone centrale du DMN (Fransson and Marrelec, 2008; Raichle and Gusnard, 2005). Les deux feedbacks empathiques et non-empathiques entraînent également une augmentation de l'activité de l'insula antérieure par rapport à la situation neutre (chapitre 5, Fig. 3). L'activité de cette structure ne représente donc pas les variations de la cotation mais plutôt un effet lié au contexte. L'insula antérieure n'est pas discriminante du ressenti et réponds généralement aux éléments importants de l'environnement. Par exemple, de nombreuses études en imagerie ont rapporté des activations de l'insula antérieure lors de la présentation de stimuli (e.g. images, sons, etc.) émotionnellement positifs (Bartels and Zeki, 2004; Jabbi et al., 2007; Johnstone et al., 2006; Koelsch et al., 2006; Ortigue et al., 2007) ou négatifs (Gu et al., 2012; Lamm et al., 2011; Singer, 2004; Yao et al., 2016). L'activité de l'insula antérieure joue aussi un rôle majeur dans la construction de la perception douloureuse des sujets (chap. 5, Fig. 1) (Baliki et al., 2008; Oshiro et al., 2009). Elle reçoit les informations en provenance des régions sensorielles (Pomares et al., 2013), dont la zone insulo-operculaire postérieure (chap. 5, Fig. 2) qui réceptionne précocement les inputs nociceptifs (Bastuji et al., 2016; Garcia-Larrea and Peyron, 2013). C'est une structure multimodale (Kurth et al., 2010), idéalement placée anatomiquement (Augustine, 1996), qui permettrait la convergence des informations (Craig, 2009; Ploner et al., 2011) et d'intégrer les modulations contextuelles-cognitives lors de l'évaluation de l'intensité douloureuse (Starr et al., 2009). Son rôle de « hub » dans le processus douloureux a été illustré au chapitre 6.

La modulation de la douleur par les feedbacks empathiques passerait donc par le Prec/CCP, qui par l'intermédiaire du DMN et des contrôles endogènes (vmPFC et DLPFC) viendrait influencer l'entrée sensorielle du réseau douleur (insula postérieure) et diminuer l'évaluation perceptive qui est faite de la stimulation (insula antérieure), en accord avec les résultats comportementaux. L'étude des changements de connectivité fonctionnelle entre ces structures à l'échelle d'un réseau (chapitre 5 & 6) amène une nouvelle manière d'envisager les fonctions cérébrales. Elle a permis de conforter l'hypothèse d'un tel mécanisme de modulation. En effet, les interactions fonctionnelles entre le Prec/CCP, le vmPFC, l'insula antérieure et postérieure lors de la stimulation douloureuse sont seulement modifiées dans le contexte empathique (chap. 5, Fig. 4). Ces modifications sont retrouvées de manière cohérente dans une deuxième analyse au niveau du réseau fonctionnel de la douleur (chapitre 6). Les feedbacks empathiques ne changeaient pas directement l'architecture des 4 sous-réseaux identifiés (chap.

6, Fig. 2) mais modifiaient le rôle du Prec/CCP, du vmPFC et de Ip à l'intérieur de ces réseaux (Fig. 3.1) par rapport au deux autres contextes. Ces régions formaient plus de connexions, et devenaient ainsi des zones importantes d'interaction (« *Hub* ») dans la transmission des informations douloureuses. L'insula postérieure et antérieure faisaient partie d'un réseau sensori-moteur central dans le processus douloureux, regroupant des régions cérébrales impliquées dans la réception du stimulus nociceptif et dans l'évaluation de son intensité (chapitre 6). Ce réseau est sous la dépendance d'autres structures dont le Prec/CCP et le vmPFC qui appartenaient à un réseau fronto-pariétal impliqué dans les dernières phases de traitement cognitif du stimulus nociceptif et dans son contrôle (Bastuji et al., 2016; Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Les feedbacks empathiques en recrutant ce dernier réseau de haut-niveau viendraient ainsi influencer l'activité du réseau sensori-moteur, réduisant la perception douloureuse, en accord avec les résultats psychophysiques. Voir figure récapitulative 3.1.

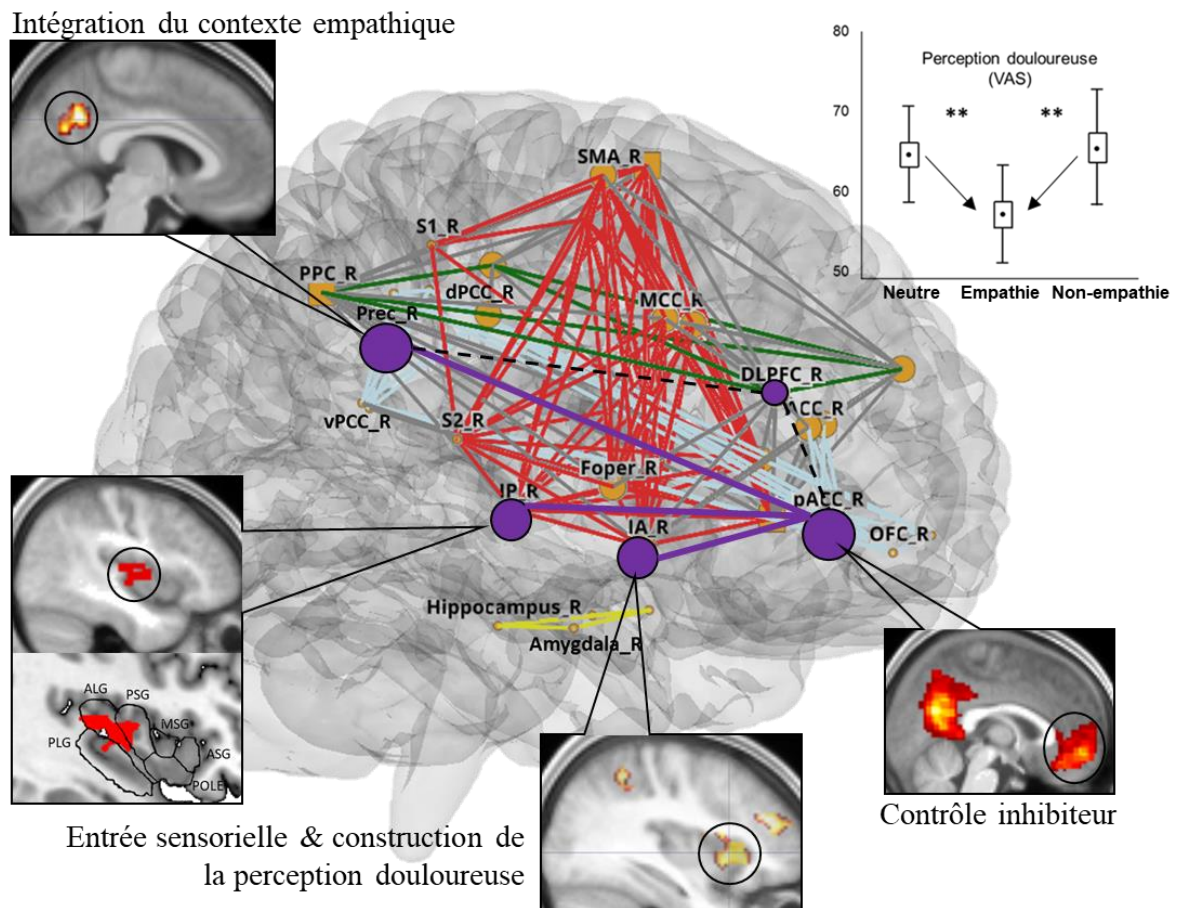


Fig. 3.1 : Récapitulatif sur le mécanisme de modulation de la douleur par les feedbacks empathiques d'autrui. Le système de modulation proposé (violet) suggère que le CCP/Prec identifié par l'ICA et les contrastes est le support pour intégrer les feedbacks d'autrui. L'étude de la connectivité fonctionnelle a montré que cette structure du réseau fronto-pariétal (bleu) engagerait les contrôles inhibiteurs de la douleur (DLPFC et vmPFC) pour influencer le réseau sensori-moteur (rouge) de l'insula postérieure et antérieure, induisant au vue des résultats psychophysiques une diminution du ressenti douloureux. Ce mécanisme passerait par un changement de la communication entre le DMN et le réseau de la douleur.

Il reste à savoir si le mécanisme des feedbacks empathiques à partir du CCP/Prec, le DMN et l'insula est généralisable à d'autres formes de modulations. Une zone cingulo-frontale rostrale (vmPFC et CCA périgénuale), riche en opioïde (Millan, 2002; Zubieta, 2005), est constamment impliquée dans la modulation de la douleur (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Tracey and Mantyh, 2007; Wiech, 2016). Les études s'intéressant aux interactions douleur-attention montrent que cette zone est engagée dans la modulation attentionnelle de la douleur (Kucyi et al., 2013; Petrovic et al., 2000; Tracey et al., 2002; Valet et al., 2004). Ce système est aussi engagé lorsque les stimulations douloureuses sont perçues comme incontrôlables (Salomons et al., 2007), ou lors de l'analgésie placebo (Wager and Atlas, 2015). Une voie en provenance du cortex cingulaire médian (CCM) (Schweinhart and Bushnell, 2010) a été décrite pour des facteurs cognitifs attentionnels (Garcia-Larrea and Peyron, 2013) tels que l'hypnose (Rainville, 2002) ou la méditation (Zeidan et al., 2011). Une nouvelle voie engageant les contrôles de la douleur viendrait du CCP /Prec. De précédentes recherches ont montré que se sentir en sûreté ou recevoir un support d'autrui face à une situation menaçante, stressante ou douloureuse active le CCP /Prec et le vmPFC (Atlas et al., 2010; Eisenberger, 2013; Wager et al., 2009). Dans notre manipulation expérimentale, la réduction de douleur par les feedbacks empathiques d'autrui semble engager le même système, même si pour le moment nos connaissances sur les fonctions du CCP/Prec dans la douleur restent limitées. Voir Fig. 3.2.

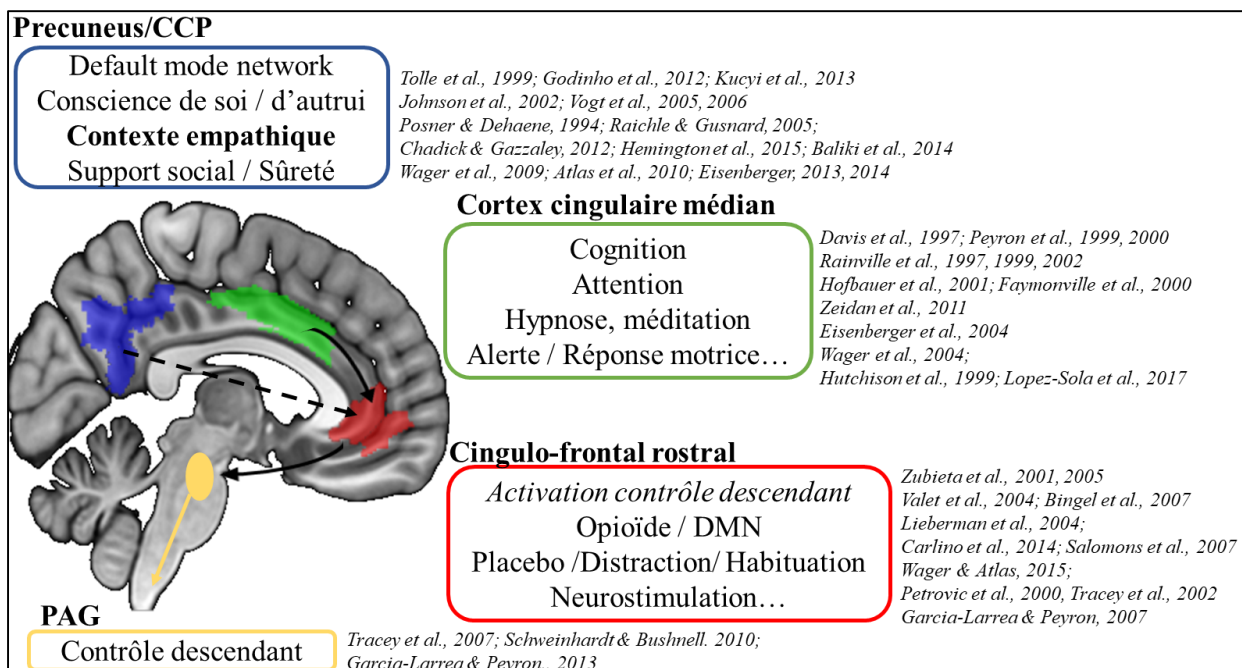


Fig. 3.2 : Schémas reprenant les zones cérébrales recrutées par les facteurs cognitifs modulant la douleur. Dans la littérature, trois sites d'activation principaux ont été identifiés, le cortex cingulaire médian (vert), le cortex cingulaire postérieur / Precuneus (bleu) et une zone cingulo-frontale (vmPFC et CCAp : rouge) site potentiel d'initiation des contrôles inhibiteurs descendants relié au PAG (jaune). L'effet des feedbacks empathiques serait intégré au niveau du Precuneus/CCP.

Conclusion

Les résultats de l'étude psychophysique confirment expérimentalement que recevoir des feedbacks empathiques des expérimentateurs peut diminuer significativement la perception douloureuse. Par contre, recevoir des commentaires non-empathiques n'ont pas d'effet sur la cotation. Les analyses d'imagerie ont montré que le mécanisme neuronal à l'origine de l'effet anti-nociceptif des feedbacks empathiques passerait principalement par le cortex cingulaire postérieur/ Precuneus. C'est la seule région de cette étude à même de faire interagir la diminution de perception douloureuse et le contexte empathique. Cette structure et d'autres du DMN en changeant leurs connectivités fonctionnelles engageraient des mécanismes de contrôle (vmPFC) capables d'interagir avec l'insula postérieure et antérieure pour réduire la perception douloureuse. Un de nos objectifs futurs sera de déterminer si ce système de modulation est généralisable à d'autres facteurs cognitifs (la représentation du temps d'exposition à la douleur, les émotions, etc.), en essayant d'identifier, s'il existe, un dénominateur commun. En utilisant des algorithmes de décomposition modulaire, nous avons pu décrire la structure des réseaux corticaux durant une douleur aiguë. Ces résultats fournissent un nouveau support pour représenter le processus douloureux à l'échelle d'un réseau, et ainsi tester l'impact de facteurs modulateurs ou de perturbations cérébrales (douleurs chroniques, neurostimulation, etc.).

Perspectives

- L'analyse de la variabilité cardiaque permet de détecter la douleur mais il est difficile de la relier à la perception du sujet, probablement parce qu'elle est aussi influencée de manière indépendante par le contexte. Cet effet sera pris en compte dans nos futurs travaux cherchant à développer des marqueurs physiologiques de la douleur en clinique. A partir de ces données, nous poursuivons les analyses pour relier l'activité cérébrale et les réponses végétatives à la douleur. Ce travail pourra être continué chez les patients avec des douleurs chroniques.
- Les différences individuelles d'attachement influencent l'effet de l'empathie délivré par autrui, pouvant expliquer la variabilité individuelle de nos réponses. Les feedbacks empathiques sont le plus efficaces chez des individus avec un style d'attachement sécurisant. A l'inverse, un sujet avec un style anxieux sont plus sensibles aux feedbacks non-empathiques, il les négligerait moins facilement ce qui concourait à augmenter sa douleur. Nous avons débuté l'étude de cette relation en construisant un questionnaire d'attachement dédié. L'effet de ces caractéristiques individuelles devra donc être approfondies et prises en compte dans les futures études cherchant à reproduire ces modulations.
- L'extrapolation de ces résultats en clinique, sur des douleurs chroniques, est à considérer avec précaution. En l'absence d'étude précédente testant cet effet, ce travail permet de poser un cadre standardisé afin de réaliser de futurs tests sur des populations cliniques. Ces résultats attirent néanmoins l'attention des cliniciens et des personnels soignants sur le pouvoir des mots qu'ils emploient avec leurs patients. Pour des raisons éthiques, il paraît difficile de diffuser des commentaires non-empathiques à des patients. Deux études ont montré que la simple présence d'un autre individu suffit à réduire l'intensité douloureuse chez des patients douloureux chroniques (López-Martínez et al., 2008; Montoya et al., 2004). Il apparaît donc, que même si l'effet des feedbacks empathiques sur la douleur reste à prouver sur des patients, il est probable qu'ils induisent également un effet positif en clinique.

Bibliographie

- Abbott Moore, L. (2010). Being Empathetic: Benefits and Challenges for the Clinician and Client. *Top Stroke Rehabil* 17, 20–29.
- Adler-Neal, A.L., Zeidan, F. (2017). Mindfulness Meditation for Fibromyalgia: Mechanistic and Clinical Considerations. *Curr Rheumatol Rep* 19.
- Afif, A., Minotti, L., Kahane, P., Hoffmann, D. (2010). Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients: Functional Organization of the Insula. *Epilepsia* 51, 2305–2315.
- Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 1000, 40–56.
- 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, 463–463.
- Atlas, L.Y., Bolger, N., Lindquist, M.A., Wager, T.D. (2010). Brain Mediators of Predictive Cue Effects on Perceived Pain. *J Neurosci* 30, 12964–12977.
- Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22, 229–244.
- Baier, B., zu Eulenburg, P., Geber, C., Rohde, F., Rolke, R., Maihöfner, C., Birklein, F., Dieterich, M. (2014). Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke: Insula and sensory. *Eur J Pain* 18, 1385–1393.
- Balenzuela, P., Chernomoretz, A., Fraiman, D., Cifre, I., Sitges, C., Montoya, P., Chialvo, D.R. (2010). Modular Organization of Brain Resting State Networks in Chronic Back Pain Patients. *Front Neuroinformatics* 4.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V. (2008). Parsing Pain Perception Between Nociceptive Representation and Magnitude Estimation. *J Neurophysiol* 101, 875–887.
- Baliki, M.N., Mansour, A.R., Baria, A.T., Apkarian, A.V. (2014). Functional Reorganization of the Default Mode Network across Chronic Pain Conditions. *PLoS ONE* 9, e106133.
- Balint, M. (1955). The doctor, his patient, and the illness. *The Lancet* 265, 683–688.
- Banja, J.D. (2008). Toward a More Empathic Relationship in Pain Medicine. *Pain Med* 9, 1125–1129.
- Bartels, A., Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 21, 1155–1166.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139, 267–284.
- Bastuji, H., Frot, M., Mazza, S., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2016a). Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity. *Cereb Cortex* 26, 2663–2676.
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2016b). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum Brain Mapp*.
- Bastuji, H., Mazza, S., Perchet, C., Frot, M., Mauguière, F., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2012). Filtering the reality: Functional dissociation of lateral and medial pain systems during sleep in humans. *Hum Brain Mapp* 33, 2638–2649.

- Batson CD. 2009. These things called empathy. In *The Social Neuroscience of Empathy*, ed. J Decety, Wicke, pp. 16–31. Cambridge, MA: MIT Press
- Batson, C.D. (1991). *The Altruism Question: Toward Social-Psychological Answer*. Erlbaum Hillsdale NJ.
- Batson, C.D., Eklund, J.H., Chermok, V.L., Hoyt, J.L., Ortiz, B.G. (2007). An additional antecedent of empathic concern: Valuing the welfare of the person in need. *J Pers Soc Psychol* 93, 65–74.
- Batson, C.D., Lishner, D.A., Carpenter, A., Dulin, L., Harjusola-Webb, S., Stocks, E.L., Gale, S., Hassan, O., Sampat, B. (2003). “... As you Would have Them Do Unto You”: Does Imagining Yourself in the Other’s Place Stimulate Moral Action? *Pers Soc Psychol Bull* 29, 1190–1201.
- Baumgartner, U., Iannetti, G.D., Zambreanu, L., Stoeter, P., Treede, R.-D., Tracey, I. (2010). Multiple Somatotopic Representations of Heat and Mechanical Pain in the Operculo-Insular Cortex: A High-Resolution fMRI Study. *J Neurophysiol* 104, 2863–2872.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., Colloca, L. (2007). When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 147, 260–271.
- Bermudez-Rattoni, F. (2014). The forgotten insular cortex: Its role on recognition memory formation. *Neurobiol Learn Mem* 109, 207–216.
- Bernard J.F., Huang G.F., Besson J.M., 1990. Effect of noxious somesthetic stimulation on the activity of neurons of the nucleus centralis of the amygdala. *Brain Res* 23, 347-50.
- Bernard, J.F., Besson, J.M. (1990). The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 63, 473.
- Bernhardt, B.C., Singer, T. (2012). The Neural Basis of Empathy. *Annu Rev Neurosci* 35, 1–23.
- Blatt, B., LeLacheur, S.F., Galinsky, A.D., Simmens, S.J., Greenberg, L. (2010). Does Perspective-Taking Increase Patient Satisfaction in Medical Encounters?: *Acad Med* 85, 1445–1452.
- Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000;123(Pt3):601-19.
- Botvinick, M., Jha, A.P., Bylsma, L.M., Fabian, S.A., Solomon, P.E., Prkachin, K.M. (2005). Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage* 25, 312–319.
- Brewer, J.A., Garrison, K.A., Whitfield-Gabrieli, S. (2013). What about the “Self” is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Front Hum Neurosci* 7.
- Brown, J.L., Sheffield, D., Leary, M.R., Robinson, M.E. (2003). Social Support and Experimental Pain: *Psychosom Med* 65, 276–283.
- Bruneau, E.G., Pluta, A., Saxe, R. (2012). Distinct roles of the “Shared Pain” and “Theory of Mind” networks in processing others’ emotional suffering. *Neuropsychologia* 50, 219–231.
- Buchanan, T.W., Preston, S.D. (2014). Stress leads to prosocial action in immediate need situations. *Front Behav Neurosci* 8.
- Buckner, R.L., Carroll, D.C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci* 11, 49–57.
- Budell, L., Jackson, P., Rainville, P. (2010). Brain responses to facial expressions of pain: Emotional or motor mirroring? *NeuroImage* 53, 355–363.
- Carlino, E., Benedetti, F. (2016). Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*.

- Chadick, J.Z., Gazzaley, A. (2011). Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. *Nat Neurosci* 14, 830–832.
- Chambers, C.T., Craig, K.D., Bennett, S.M. (2002). The Impact of Maternal Behavior on Children's Pain Experiences: An Experimental Analysis. *J Pediatr Psychol* 27, 293–301.
- Charon R (2001). Narrative medicine: A model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA* 286, 1897–1902.
- Chen, A.C., Oathes, D.J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z.-W., Williams, L.M., Glover, G.H., Deisseroth, K., Etkin, A. (2013). Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 19944–19949.
- Cheng, Y., Lin, C.-P., Liu, H.-L., Hsu, Y.-Y., Lim, K.-E., Hung, D., Decety, J. (2007). Expertise Modulates the Perception of Pain in Others. *Curr Biol* 17, 1708–1713.
- Cliffer, K.D., Burstein, R., Giesler, G.J. (1991). Distributions of spinothalamic, spinothalamic, and spinothalamic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J Neurosci* 11, 852–868.
- Coan, J.A., Kastle, S., Jackson, A., Schaefer, H.S., Davidson, R.J. (2013). Mutuality and the social regulation of neural threat responding. *Attach Hum Dev* 15, 303–315.
- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., Iadarola, M.J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934–1943.
- Collins, N.L., Feeney, B.C. (2004). Working Models of Attachment Shape Perceptions of Social Support: Evidence From Experimental and Observational Studies. *J Pers Soc Psychol* 87, 363–383.
- Corradini, A., Antonietti, A. (2013). Mirror neurons and their function in cognitively understood empathy. *Conscious Cogn* 22, 1152–1161.
- Craig, A.D. (2002). Opinion: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3, 655.
- Craig, A.D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10.
- Craig, A.D. (2014). Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. *J Comp Neurol* 522, 36–63.
- Craig, A.D., Krout, K., Andrew, D. (2001). Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat. *J Neurophysiol* 86, 1459–1480.
- Craig, AD (1995). Spinal projections of lamina I neurons. In: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, editors. *Forebrain areas involved in pain processing*. Paris: John Libbey. p. 13-26.
- Czekala, C., Mauguière, F., Mazza, S., Jackson, P.L., Frot, M. (2015). My Brain Reads Pain in Your Face, Before Knowing Your Gender. *J Pain* 16, 1342–1352.
- Danziger, N. (2006). Is pain the price of empathy? The perception of others' pain in patients with congenital insensitivity to pain. *Brain* 129, 2494–2507.
- Danziger, N., Faillenot, I., Peyron, R. (2009). Can We Share a Pain We Never Felt? Neural Correlates of Empathy in Patients with Congenital Insensitivity to Pain. *Neuron* 61, 203–212.
- Davis, M.H. (1996). *Empathy: A Social Psychological Approach*. Westview Press Madison WI.
- de Vignemont, F., Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci* 10, 435–441.
- de Waal, F.B.M., Preston, S.D. (2017). Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat Rev Neurosci* 18, 498–509.

- Decety, J., Fotopoulou, A. (2015). Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Front Behav Neurosci* 8.
- Decety, J., Grèzes, J. (2006). The power of simulation: Imagining one's own and other's behavior. *Brain Res* 1079, 4–14.
- Decety, J., Jackson, P.L. (2006). A social-neuroscience perspective on empathy. *Curr Dir Psychol Sci* 15, 54–58.
- Decety, J., Yang, C.-Y., Cheng, Y. (2010). Physicians down-regulate their pain empathy response: An event-related brain potential study. *NeuroImage* 50, 1676–1682.
- Dehaene, S., Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79, 1–37.
- Del Casale, A., Kotzalidis, G.D., Rapinesi, C., Janiri, D., Aragona, M., Puzella, A., Spinazzola, E., Maggiora, M., Giuseppin, G., Tamorri, S.M., Vento, A.E., Ferracuti, S., Sani, G., Pompili, M., Girardi, P. (2017). Neural functional correlates of empathic face processing. *Neurosci Lett* 655, 68–75.
- Demertzi, A., Soddu, A., Laureys, S. (2013). Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 23, 239–244.
- DeWitt, S.J., Ketcherside, A., McQueeny, T.M., Dunlop, J.P., Filbey, F.M. (2015). The hyper-sentient addict: an exteroception model of addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 41, 374–381.
- Di Blasi, Z.D., Harkness, E., Ernest, E., Georgiou, A., and Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 357, 757–762.
- Djohri, L., Lawson, S.N. (2004). A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Rev* 46, 131–145.
- Dostrovsky, J.O., Craig, A.D. (1996). Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. *J Neurophysiol* 76, 3656.
- Dubin, A.E., Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120, 3760–3772.
- Duerden, E.G., Albanese, M.-C. (2013). Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp* 34, 109–149.
- 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, 14223–14235.
- Edens J, Gil KM (1995). Experimental induction of pain: Utility in the study of clinical pain. *Behav Ther* 26:197-216,
- Edmond, S.N., Keefe, F.J. (2015). Validating pain communication: current state of the science. *PAIN* 156, 215–219.
- Eickhoff, S.B. (2005a). The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. *Cereb Cortex* 16, 254–267.
- Eickhoff, S.B. (2005b). The Human Parietal Operculum. II. Stereotaxic Maps and Correlation with Functional Imaging Results. *Cereb Cortex* 16, 268–279.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R. (2007). The Somatotopic Organization of Cytoarchitectonic Areas on the Human Parietal Operculum. *Cereb Cortex* 17, 1800–1811.
- Eisenberger, N.I. (2013). An Empirical Review of the Neural Underpinnings of Receiving and Giving Social Support: Implications for Health. *Psychosom Med* 75, 545–556.
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 8, 294–300.

- Evrard, H.C., Logothetis, N.K., Bud Craig, A.D. (2014). Modular architectonic organization of the insula in the macaque monkey: Architectonic organization of macaque insula. *J Comp Neurol* 522, 64–97.
- Faillenot, I., Heckemann, R.A., Frot, M., Hammers, A. (2017). Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *NeuroImage* 150, 88–98.
- Fan, Y., Han, S. (2008). Temporal dynamic of neural mechanisms involved in empathy for pain: An event-related brain potential study. *Neuropsychologia* 46, 160–173.
- Faymonville et al., 2000 ; Wager et al., 2004 ; Lieberman et al., 2004 ; Petrovic et al., 2002
- Fernando, A.T., Consedine, N.S. (2017). Barriers to Medical Compassion as a Function of Experience and Specialization: Psychiatry, Pediatrics, Internal Medicine, Surgery, and General Practice. *J Pain Symptom Manage* 53, 979–987.
- Figley, C.R. (2002). Compassion fatigue: Psychotherapists' chronic lack of self care. *J Clin Psychol* 58, 1433–1441.
- Fox, M.D., Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700–711.
- Fransson, P., Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage* 42, 1178–1184.
- Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. (1986). Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a cortico limbic pathway for touch. *J Comp Neurol*. 252(3): 323-47
- Frot, M., Faillenot, I., Mauguère, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans: Nociceptive Input Processing in the Insula. *Hum Brain Mapp* 35, 5486–5499.
- Frot, M., Garcia-Larrea, L., Guénot, M., Mauguère, F. (2001). Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli: a study using intra-cerebral recordings. *Pain* 94, 65–73.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguere, F., Garcia-Larrea, L. (2006). Human SII and Posterior Insula Differently Encode Thermal Laser Stimuli. *Cereb Cortex* 17, 610–620.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguère, F., Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)-a study using intracortical recordings in humans: Pain Processing in S1 and M1 Cortex. *Hum Brain Mapp* 34, 2655–2668.
- Frot, M., Mauguère, F. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 126, 438–450.
- Frot, M., Mauguere, F., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2008). Parallel Processing of Nociceptive A-Inputs in SII and Midcingulate Cortex in Humans. *J Neurosci* 28, 944–952.
- Frot, M., Perchet, C., Mauguère, F., (2015). Do cortical regions encoding pain also respond to images of other's pain? *In 15th European Congress on clinical Neurophysiology*. Brnö.
- Frot, M., Rambaud, L., Guénot, M., Mauguère, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 110, 133–145.
- Gallese, V. (2005), « Being like me » : Self-mother identity, mirror neurons, and empathy », *in Perspectives on imitation*, S. Hurley et N. Chater (éd.), Cambridge, MA, MIT Press, p. 101-118.
- Garcia-Larrea, L. (2012). The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 42, 299–313.

- Garcia-Larrea, L. (2012a). Insights gained into pain processing from patients with focal brain lesions. *Neurosci Lett* 520, 188–191.
- Garcia-Larrea, L. (2012b). The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 42, 299–313.
- Garcia-Larrea, L., Bastuji, H. (2017). Pain and consciousness. Special issue on Chronic Pain and Psychiatric Disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*;
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 33, 279–292.
- Garcia-Larrea, L., Jackson, P.L. (2016), *Pain in the Conscious Brain*, Wolters – Kluwer, Philadelphia, pp. 19-34.
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguiere, F., Magnin, M. (2010). Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 133, 2528–2539.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* 37, S71–S79.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *PAIN®* 154, S29–S43.
- Giummarra, M.J., Fitzgibbon, B.M., Georgiou-Karistianis, N., Beukelman, M., Verdejo-Garcia, A., Blumberg, Z., Chou, M., Gibson, S.J. (2015). Affective, sensory and empathic sharing of another's pain: The Empathy for Pain Scale: The Empathy for Pain Scale. *Eur J Pain* 19, 807–816.
- Gleichgerricht, E., Decety, J. (2014). The relationship between different facets of empathy, pain perception and compassion fatigue among physicians. *Front Behav Neurosci* 8.
- Godinho, F., Faillenot, I., Perchet, C., Frot, M., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2012). How the pain of others enhances our pain: Searching the cerebral correlates of “compassional hyperalgesia”: Cerebral correlates of CH. *Eur J Pain* 16, 748–759.
- Godinho, F., Magnin, M., Frot, M., Perchet, C., Garcia-Larrea, L. (2006). Emotional Modulation of Pain: Is It the Sensation or What We Recall? *J Neurosci* 26, 11454–11461.
- Goldstein, P., Weissman-Fogel, I., Shamay-Tsoory, S.G. (2017). The role of touch in regulating inter-partner physiological coupling during empathy for pain. *Sci Rep* 7.
- Greenspan, J.D., Lee, R.R., Lenz, F.A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian cortex. *Pain* 81, 273–282.
- Gu, X., Gao, Z., Wang, X., Liu, X., Knight, R.T., Hof, P.R., Fan, J. (2012). Anterior insular cortex is necessary for empathetic pain perception. *Brain* 135, 2726–2735.
- Gu, X., Han, S. (2007). Attention and reality constraints on the neural processes of empathy for pain. *NeuroImage* 36, 256–267.
- Gusnard DA, Raichle ME. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2:685–694.
- Hadjistavropoulos, T., Craig, K.D., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P.L., Mogil, J.S., Rainville, P., Sullivan, M.J.L., Williams, A.C. de C., Vervoort, T., Fitzgerald, T.D. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychol Bull* 137, 910–939.
- Han, S., Fan, Y., Xu, X., Qin, J., Wu, B., Wang, X., Aglioti, S.M., Mao, L. (2009). Empathic neural responses to others' pain are modulated by emotional contexts. *Hum Brain Mapp* 30, 3227–3237.
- Hastings, P.D., Zahn-Waxler, C., Robinson, J., Usher, B., Bridges, D. (2000). The development of concern for others in children with behavior problems. *Dev Psychol* 36, 531.

- Hemington, K.S., Wu, Q., Kucyi, A., Inman, R.D., Davis, K.D. (2015). Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms. *Brain Struct Funct*.
- Hirayama, T., Ikeda, K., Kawabe, K., Ishikawa, Y., Iwamoto, K., Harada, H., Suzuki, H., Iwasaki, Y. (2014). A Case of Superficial Hemisensory Dysfunction due to Operculo-insular Infarction: Radiological Depiction of Thalamocortical Projections to the Secondary Somatosensory Cortex. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23, 187–190.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 86, 402–411.
- Hojat, M., Louis, D.Z., Markham, F.W., Wender, R., Rabinowitz, C., Gonnella, J.S. (2011). Physicians' Empathy and Clinical Outcomes for Diabetic Patients: *Acad Med* 86, 359–364.
- Hurter, S., Paloyelis, Y., de C. Williams, A.C., Fotopoulou, A. (2014). Partners' Empathy Increases Pain Ratings: Effects of Perceived Empathy and Attachment Style on Pain Report and Display. *J Pain* 15, 934–944.
- Iannetti, G.D., Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 205, 1–12.
- Isnard, J., Magnin, M., Jung, J., Mauguière, F., Garcia-Larrea, L. (2011). Does the insula tell our brain that we are in pain?: *Pain* 152, 946–951.
- Jabbi, M., Swart, M., Keysers, C. (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *NeuroImage* 34, 1744–1753.
- Jackson, P.L., Brunet, E., Meltzoff, A.N., Decety, J. (2006a). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 44, 752–761.
- Jackson, P.L., Meltzoff, A.N., Decety, J. (2005a). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage* 24, 771–779.
- Jackson, P.L., Rainville, P., Decety, J. (2006b). To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy: *Pain* 125, 5–9.
- Jackson, T., Iezzi, T., Chen, H., Ebnet, S., Eglitis, K. (2005b). Gender, interpersonal transactions, and the perception of pain: An experimental analysis. *J Pain* 6, 228–236.
- Jensen, K.B., Regenbogen, C., Ohse, M.C., Frasnelli, J., Freiherr, J., Lundström, J.N. (2016). Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *PAIN* 157, 1279–1286.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(8), 1808-1814.
- Johnstone, T., van Reekum, C.M., Oakes, T.R., Davidson, R.J. (2006). The voice of emotion: an FMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. *Soc Cogn Affect Neurosci* 1, 242–249.
- Kakigi, R., Inui, K., Tamura, Y. (2005). Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116, 743–763.
- Kawamichi, H., Sugawara, S.K., Hamano, Y.H., Makita, K., Kochiyama, T., Sadato, N. (2016). Increased frequency of social interaction is associated with enjoyment enhancement and reward system activation. *Sci Rep* 6.
- Kevetter, G.A., Haber, L.H., Yeziarski, R.P., Chung, J.M., Martin, R.F., Willis, W.D. (1982). Cells of origin of the spinoreticular tract in the monkey. *J Comp Neurol* 207, 61–74.
- Keysers, C., Gazzola, V. (2007). Integrating simulation and theory of mind: from self to social cognition. *Trends Cogn Sci* 11, 194–196.

- Kikusui, T., Winslow, J.T., Mori, Y. (2006). Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 361, 2215–2228.
- Kim, J.S. (2007). Patterns of sensory abnormality in cortical stroke Evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology* 68, 174–180.
- Koelsch, S., Fritz, T., v. Cramon, D.Y., Müller, K., Friederici, A.D. (2006). Investigating emotion with music: An fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27, 239–250.
- Koenig, J., Jarczok, M.N., Ellis, R.J., Hillecke, T.K., Thayer, J.F. (2014). Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: A systematic review: HRV nociceptive stimulation review. *Eur J Pain* 18, 301–314.
- Kong, J., Loggia, M.L., Zyloney, C., Tu, P., LaViolette, P., Gollub, R.L. (2010). Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain* 148, 257.
- Kong, J., White, N.S., Kwong, K.K., Vangel, M.G., Rosman, I.S., Gracely, R.H., Gollub, R.L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Hum Brain Mapp* 27, 715–721.
- Kool, M.B., van Middendorp, H., Boeije, H.R., Geenen, R. (2009). Understanding the lack of understanding: Invalidation from the perspective of the patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 61, 1650–1656.
- Krahé, C., Springer, A., Weinman, J.A., Fotopoulou, A. (2013). The Social Modulation of Pain: Others as Predictive Signals of Salience – a Systematic Review. *Front Hum Neurosci* 7.
- Kucyi, A., Davis, K.D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci* 38, 86–95.
- Kucyi, A., Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M.B., Freeman, B.V., Tenenbaum, H.C., Davis, K.D. (2014). Enhanced Medial Prefrontal-Default Mode Network Functional Connectivity in Chronic Pain and Its Association with Pain Rumination. *J Neurosci* 34, 3969–3975.
- Kucyi, A., Salomons, T.V., Davis, K.D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc Natl Acad Sci* 110, 18692–18697.
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K. (2010a). Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. *Cereb Cortex* 20, 1448–1461.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P.T., Laird, A.R., Eickhoff, S.B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214, 519–534.
- Lamm, C., Batson, C. d, Decety, J. (2007a). The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Cogn Neurosci J Of* 19, 42–58.
- Lamm, C., Decety, J., Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage* 54, 2492–2502.
- Lamm, C., Nusbaum, H.C., Meltzoff, A.N., Decety, J. (2007b). What Are You Feeling? Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Assess the Modulation of Sensory and Affective Responses during Empathy for Pain. *PLoS ONE* 2, e1292.
- Lane, R.D., McRae, K., Reiman, E.M., Chen, K., Ahern, G.L., Thayer, J.F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* 44, 213–222.
- Lang, S., Yu, T., Markl, A., Müller, F., Kotchoubey, B. (2011). Hearing others' pain: neural activity related to empathy. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11, 386–395.
- Lenz, F.A., Casey, K.L., Jones, E.G., Willis, W.D. (2010). *The Human Pain System: Experimental and Clinical Perspectives* (Cambridge: Cambridge University Press).

- Leonard, M.T., Cano, A., Johansen, A.B. (2006). Chronic Pain in a Couples Context: A Review and Integration of Theoretical Models and Empirical Evidence. *J Pain* 7, 377–390.
- Lin, N., Bi, Y., Zhao, Y., Luo, C., Li, X. (2015). The theory-of-mind network in support of action verb comprehension: Evidence from an fMRI study. *Brain Lang* 141, 1–10.
- Linton, S.J., Boersma, K., Vangronsveld, K., Fruzzetti, A. (2012). Painfully reassuring? The effects of validation on emotions and adherence in a pain test: Painfully reassuring? The effects of validation on emotions and adherence in a pain test. *Eur J Pain* 16, 592–599.
- Lipps, T. Einfühlung, innere nachahmung und organenempfindungen [German]. *Arch. Gesamte Psychol.* 1, 465–519 (1903).
- Loggia, M.L., Juneau, M., Bushnell, M.C. (2011). Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *PAIN* 152, 592–598.
- Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D., Napadow, V. (2013). Default mode network connectivity encodes clinical pain: An arterial spin labeling study: *Pain* 154, 24–33.
- Loggia, M.L., Mogil, J.S., Bushnell, C.M. (2008). Empathy hurts: Compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception: *Pain* 136, 168–176.
- López-Martínez, A.E., Esteve-Zarazaga, R., Ramírez-Maestre, C. (2008). Perceived Social Support and Coping Responses Are Independent Variables Explaining Pain Adjustment Among Chronic Pain Patients. *J Pain* 9, 373–379.
- Mahy, C.E.V., Moses, L.J., Pfeifer, J.H. (2014). How and where: Theory-of-mind in the brain. *Dev Cogn Neurosci* 9, 68–81.
- Malinen, S., Vartiainen, N., Hlushchuk, Y., Koskinen, M., Ramkumar, P., Forss, N., Kalso, E., Hari, R. (2010). Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proc Natl Acad Sci* 107, 6493–6497.
- Master, S.L., Eisenberger, N.I., Taylor, S.E., Naliboff, B.D., Shirinyan, D., Lieberman, M.D. (2009). A picture's worth: Partner photographs reduce experimentally induced pain. *Psychol Sci* 20, 1316–1318.
- Mazzola, L. (2005). Somatosensory and Pain Responses to Stimulation of the Second Somatosensory Area (SII) in Humans. A Comparison with SI and Insular Responses. *Cereb Cortex* 16, 960–968.
- Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F.-G., Mauguière, F., Peyron, R. (2012a). Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *NeuroImage* 60, 409–418.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guénot, M., Mauguière, F. (2009). Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex: *Pain* 146, 99–104.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Manguiere, F. (2012b). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 135, 631–640.
- Meeuse, J.J., Löwik, M.S., Löwik, S.A., Aarden, E., Roon, A.M., Gans, R.O., Wijhe, M., Lefrandt, J.D., Reyners, A.K. (2013). Heart Rate Variability Parameters Do Not Correlate with Pain Intensity in Healthy Volunteers. *Pain Med* 14, 1192–1201.
- Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: *The Skin Senses* (DR Kenshalo, ed, 1968) Springfield, Ill : pp.423-435.
- Melzack R. Phantom limb and the concept of a neuromatrix. *TINS* 1990; 13:88-92.
- Mercer, S.W., Reynolds, W.J. (2002). Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract* 52, S9.
- Mesulam, M., Mufson, E.J., others (1982). Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212, 1–22.

- Mickle, A., Shepherd, A., Mohapatra, D. (2016). Nociceptive TRP Channels: Sensory Detectors and Transducers in Multiple Pain Pathologies. *Pharmaceuticals* 9, 72.
- Millan, M.J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57, 1–164.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66, 355–474.
- Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167–202.
- Montavont, A., Mauguière, F., Mazzola, L., Garcia-Larrea, L., Catenoix, H., Ryvlin, P., Isnard, J. (2015). On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology* 84, 594–601.
- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H., Birbaumer, N. (2004). Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50, 4035–4044.
- 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, 2237–2249.
- Newton, B.W. (2013). Walking a fine line: is it possible to remain an empathic physician and have a hardened heart? *Front Hum Neurosci* 7.
- Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 123–163.
- Northoff, G., Heinzl, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain—A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage* 31, 440–457.
- Ochsner, K.N., Beer, J.S., Robertson, E.R., Cooper, J.C., Gabrieli, J.D.E., Kihlstrom, J.F., D’Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *NeuroImage* 28, 797–814.
- Oh, V.M. (1991). Magic or medicine? Clinical pharmacological basis of placebo medication. *Ann Acad Med Singapore* 20, 31–37.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Kim, J.H., Lenz, F.A. (2008). Analysis of synchrony demonstrates that the presence of “pain networks” prior to a noxious stimulus can enable the perception of pain in response to that stimulus. *Exp Brain Res* 185, 353–358.
- Ortigue, S., Grafton, S.T., Bianchi-Demicheli, F. (2007). Correlation between insula activation and self-reported quality of orgasm in women. *NeuroImage* 37, 551–560.
- Oshiro, Y., Quevedo, A.S., McHaffie, J.G., Kraft, R.A., Coghill, R.C. (2009). Brain Mechanisms Supporting Discrimination of Sensory Features of Pain: A New Model. *J Neurosci* 29, 14924–14931.
- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguie` re F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 2002; 12: 376–85.
- Patapoutian, A., Tate, S., Woolf, C.J. (2009). Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 8, 55–68.
- Patin, A., Scheele, D., Hurlmann, R. (2017). *Oxytocin and Interpersonal Relationships*. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 1–32.
- Pedersen, R. (2010). Empathy development in medical education – A critical review. *Med Teach* 32, 593–600.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Brown L; 1954.
- Petrovic, P., Petersson, K.M., Ghatan, P.H., Stone-Elander, S., Ingvar, M. (2000). Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 85, 19–30.
- Peyron, R. (2007). *Physiologie de la douleur*. EMC Neurol 17–003.

- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.-C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguière, F., Michel, D., Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: Sensory and attentional networks. *Brain* 122, 1765–1780.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 30, 263–288.
- Peyron, R., Schneider, F., Faillenot, I., Convers, P., Barral, F.-G., Garcia-Larrea, L., Laurent, B. (2004). An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 63, 1838–1846.
- Ploner, M., Lee, M.C., Wiech, K., Bingel, U., Tracey, I. (2011). Flexible Cerebral Connectivity Patterns Subserve Contextual Modulations of Pain. *Cereb Cortex* 21, 719–726.
- Pomares, F.B., Créac’h, C., Faillenot, I., Convers, P., Peyron, R. (2011). How a clock can change your pain? The illusion of duration and pain perception. *PAIN* 152, 230–234.
- Pomares, F.B., Faillenot, I., Barral, F.G., Peyron, R. (2013). The “where” and the “when” of the BOLD response to pain in the insular cortex. Discussion on amplitudes and latencies. *NeuroImage* 64, 466–475.
- Pommier, B., Créac’h, C., Beauvieux, V., Nuti, C., Vassal, F., Peyron, R. (2016). Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *Eur J Pain* 20, 907–916.
- Posner MI, Dehaene S. (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci*, 1994; 17: 75 –9
- Post, S.G., Ng, L.E., Fischel, J.E., Bennett, M., Bily, L., Chandran, L., Joyce, J., Locicero, B., McGovern, K., McKeefrey, R.L., Rodriguez, J.V., Roess, M.W. (2014). Routine, empathic and compassionate patient care: definitions, development, obstacles, education and beneficiaries: Empathy and compassionate patient care. *J Eval Clin Pract* 20, 872–880.
- Preston, S.D. (2007). A perception-action model for empathy. *Empathy Ment Illn* 171–192.
- Preston, S.D., De Waal, F. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 25, 1–20.
- Raichle, M.E., Gusnard, D.A. (2005). Intrinsic brain activity sets the stage for expression of motivated behavior. *J Comp Neurol* 493, 167–176.
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 12, 195–204.
- Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 11, 110–125.
- Rizzolatti, G., Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27, 169–192.
- Roche, J., Harmon, D. (2017). Exploring the Facets of Empathy and Pain in Clinical Practice: A Review. *Pain Pract*.
- Ruby, P., Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 4, 546–550.
- Rütgen, M., Seidel, E.-M., Silani, G., Riečanský, I., Hummer, A., Windischberger, C., Petrovic, P., Lamm, C. (2015). Placebo analgesia and its opioidergic regulation suggest that empathy for pain is grounded in self pain. *Proc Natl Acad Sci* 112, E5638–E5646.
- Saarela, M.V., Hlushchuk, Y., Williams, A.C. d. C., Schurmann, M., Kalso, E., Hari, R. (2006). The Compassionate Brain: Humans Detect Intensity of Pain from Another’s Face. *Cereb Cortex* 17, 230–237.

- Salomons, T.V., Johnstone, T., Backonja, M.-M., Shackman, A.J., Davidson, R.J. (2007). Individual Differences in the Effects of Perceived Controllability on Pain Perception: Critical Role of the Prefrontal Cortex. *J Cogn Neurosci* 19, 993–1003.
- Sambo, C.F., Howard, M., Kopelman, M., Williams, S., Fotopoulou, A. (2010). Knowing you care: Effects of perceived empathy and attachment style on pain perception: *Pain* 151, 687–693.
- Schloßberger, M. (2005), *Die Erfahrung des Anderen : Gefühle im menschlichen Miteinander*, Berlin, Akademie Verlag.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 42, 9–34.
- Schweinhart, P., Bushnell, M.C. (2010). Pain imaging in health and disease — how far have we come? *J Clin Invest* 120, 3788–3797.
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 18, 499–500.
- Singer, T. (2004). Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science* 303, 1157–1162.
- Singer, T. (2006). The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 855–863.
- 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, 1157.
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J.P., Stephan, K.E., Dolan, R.J., Frith, C.D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439, 466–469.
- Smith, K.E., Porges, E.C., Norman, G.J., Connelly, J.J., Decety, J. (2014). Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. *Soc Neurosci* 9, 1–9.
- Sohn, W. (2003). [Current pain therapy in the doctor’s office]. *MMW Fortschr Med* 145 Suppl 2, 67–70.
- Starr, C.J., Sawaki, L., Wittenberg, G.F., Burdette, J.H., Oshiro, Y., Quevedo, A.S., Coghill, R.C. (2009). Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *J Neurosci* 29, 2684–2694.
- Stephani, C., Fernandez-Baca Vaca, G., Maciunas, R., Koubeissi, M., Lüders, H.O. (2011). Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 216, 137–149.
- Stevenson, A.C.T. (2002). Compassion and patient centred care. *Aust Fam Physician* 31, 1103–1106.
- Sullivan, M.J., Adams, H., Sullivan, M.E. (2004). Communicative dimensions of pain catastrophizing: social cueing effects on pain behaviour and coping: *Pain* 107, 220–226.
- Tait, R.C. (2008). Empathy: necessary for effective pain management? *Curr Pain Headache Rep* 12, 108–112.
- Tomasello, M. *The Cultural Origin of Human Cognition* (Harvard Univ. Press, Cambridge, Massachusetts, USA, 2000).
- Tominaga, M., Caterina, M.J. (2004). Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 61, 3–12.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391.
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J.S., Clare, S., Smith, S., Menon, R.S., Matthews, P.M. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 22, 2748–2752.

- Türe, U., Yaşargil, D.C., Al-Mefty, O., Yaşargil, M.G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 90, 720–733.
- Uchino, B. N., Cacioppo, J. T., & Kiecolt-Glaser, J. K. (1996). The relationship between social support and physiological processes: A review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological Bulletin*, 119(3), 488-531.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 109, 399–408.
- Van Overwalle, F., Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage* 48, 564–584.
- Vangronsveld, K.L., Linton, S.J. (2012). The effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect. *Eur J Pain* 16, 239–246.
- Veinante, P., Yalcin, I., Barrot, M. (2013). The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry* 1, 9.
- Veldhuijzen, D.S., Greenspan, J.D., Kim, J.H., Lenz, F.A. (2010). Altered pain and thermal sensation in subjects with isolated parietal and insular cortical lesions. *Eur J Pain* 14, 535.e1-535.e11.
- Vervoort, T., Goubert, L., Eccleston, C., Verhoeven, K., De Clercq, A., Buysse, A., Crombez, G. (2008). The effects of parental presence upon the facial expression of pain: The moderating role of child pain catastrophizing☆. *Pain* 138, 277–285.
- Vierck, C.J., Whitsel, B.L., Favorov, O.V., Brown, A.W., Tommerdahl, M. (2013). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain: *Pain* 154, 334–344.
- Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533–544.
- Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 16, 403–418.
- Wager, T.D., Atlas, L.Y., Lindquist, M.A., Roy, M., Woo, C.-W., Kross, E. (2013). An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. *N Engl J Med* 368, 1388–1397.
- Wager, T.D., Waugh, C.E., Lindquist, M., Noll, D.C., Fredrickson, B.L., Taylor, S.F. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat. *NeuroImage* 47, 821–835.
- Wang, H., Woolf, C.J. (2005). Pain TRPs. *Neuron* 46, 9–12.
- Wang, X., Liu, B., Xie, L., Yu, X., Li, M., Zhang, J. (2016). Cerebral and neural regulation of cardiovascular activity during mental stress. *Biomed Eng Online* 15, 160.
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354, 584.
- Wiech, K., Ploner, M., Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 12, 306–313.
- Willis WD, Coggeshall RE. (1991). Sensory mechanisms of the spinal cord (2nd ed.), New York: Plenum Press; 1991.
- Willis, W.D., Zhang, X., Honda, C.N., Giesler, G.J. (2002). A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain* 3, 79–94.
- Wodey, E., Senhadji, L., Bansard, J.Y., Terrier, A., Carré, F., Ecoffey, C. (2003). Comparison of heart rate response to an epinephrine test dose and painful stimulus in children during sevoflurane anesthesia: heart rate variability and beat-to-beat analysis. *Reg Anesth Pain Med* 28, 439–444.

- Wunsch, A., Philippot, P., Plaghki, L. (2003). Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without participant's awareness. *Pain* 102, 27–38.
- Yao, S., Becker, B., Geng, Y., Zhao, Z., Xu, X., Zhao, W., Ren, P., Kendrick, K.M. (2016). Voluntary control of anterior insula and its functional connections is feedback-independent and increases pain empathy. *NeuroImage* 130, 230–240.
- Younger, J., Aron, A., Parke, S., Chatterjee, N., Mackey, S. (2010). Viewing Pictures of a Romantic Partner Reduces Experimental Pain: Involvement of Neural Reward Systems. *PLoS ONE* 5, e13309.
- Zahn-Waxler, C., Radke-Yarrow, M. (1990). The origins of empathic concern. *Motiv Emot* 14, 107–130.
- Zaki, J., Ochsner, K. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nat Neurosci* 15, 675–680.
- Zaki, J., Ochsner, K.N., Hanelin, J., Wager, T.D., Mackey, S.C. (2007). Different circuits for different pain: Patterns of functional connectivity reveal distinct networks for processing pain in self and others. *Soc Neurosci* 2, 276–291.
- Zeidan, F., Martucci, K.T., Kraft, R.A., Gordon, N.S., McHaffie, J.G., Coghill, R.C. (2011). Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation. *J Neurosci* 31, 5540–5548.
- Zou, T., Wu, C., Fan, X. (2016). The clinical value, principle, and basic practical technique of mindfulness intervention. *Shanghai Arch Psychiatry* 28, 121–131.
- Zubieta, J.-K. (2005). Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors. *J Neurosci* 25, 7754–7762.

Annexe

Annexe I : Scenarios audio (conditions neutre, empathique et non-empathique) en français et anglais
La version anglaise présentée ici une simple traduction du scénario original en français.

Ce scénario est accompagné de bruitage sonore afin de le rendre crédible.

Abréviations : F = Femme et H = Homme

1/Neutre scenario

H : Salut

F : ça va ?

H : Nickel..., attends je prends ma veste.

Quelques secondes avec bruitage : bruit de pas dans le couloir, porte... arrivée des acteurs dans la pièce, bruit de chaise...

F : Bon ça y est ? on démarre ?

H : On y va ! C'est parti pour une nouvelle session !

F : Y'en a pour un bon moment...Tu viens boire un café ?

H : Non, non. Je reste pour voir comment il réagit. Je préfère être là pour vérifier que tout va bien. Vas y toi si tu veux.

F : Y'a pas de raison que ça aille mal... L'examen se déroule bien pour tout le monde. C'est une volontaire banale non ?

H : oui, ça a l'air...Tu vas le chercher ton café ?

F : Non c'est bon, j'irai tout à l'heure. Normalement, une fois installé, on n'a pas grand-chose à faire...mais bon, si tu veux rester là je reste avec toi.

H : T'as peur qu'il arrive ?

F : Qui ?

H : Peyron ?

F : Concentre-toi sur la manip plutôt que de raconter n'importe quoi ! T'as récupéré ton téléphone ?

H : Ben, non c'est mort, à mon avis il est déjà démonté ou revendu !

F : Les boules, tu l'avais depuis combien de temps ?

H : 3 jours !

F : Et t'as fait quoi ?

H : Ben je suis allé porter plainte mais le gars n'a pas pu prendre ma déposition, soit disant qu'il était tout seul et qu'il avait des gardes à vues.

This scenario will be accompanied by sound production to strengthen the credibility of the staging.

Abbreviations: W = Woman and M= Man

1/Neutral scenario

M: Hi!

W: How are you doing?

M: Fine thanks.... Wait a minute I take my jacket.

A few seconds with sound effects (footsteps in a corridor, door slamming... actors' arrival in the room, creaking chair and settling sounds).

W: That's it? Shall we start?

M: Yes, let's begin a new session!

W: It's going to take a long time... What about a coffee?

M: No, no. I stay here to see how he is reacting. I'd rather be there to check if it's alright. Go ahead if you like.

W: There is no reason she feels bad.... The experiment goes well for everyone. She is a common volunteer, isn't she?

M: Yes, she looks like... Are you getting your coffee?

W: No, it's alright. I'll go later. Usually, while sitting here, we haven't so much to do... but well, if you wanna stay here, I stay with you.

M: Are you afraid he might turn up?

W: Who?

M: Peyron?

W: Stay focused on the experiment instead of talking rubbish! Have you recovered your cell phone?

M: No, I haven't. To my mind it has already been dismantled or resold!

W: Too bad... How long had you been using it?

M: For 3 days!

W: And what did you then?

M: Well, I went to complain to the police station but the officer couldn't take my statement. He argued he was alone and had guys to keep under watch.

F : Bon mais on peut te joindre ou pas ?

H : Ouais j'ai récupéré mon ancien portable...

F : Au fait c'est bon ? On lui a bien expliqué comment allait se dérouler les tests ?

H : Oui oui normalement c'est fait.

F : Qu'il sache quand même ce qui va se passer. En général ça les rassure.

H : Ils aiment bien aussi savoir qu'on les surveille.

F : Oui, ben c'est le moins qu'on puisse faire !

H : Ce n'est pas toi qui voulais aller chercher un café ?

F : Oh ça va... On ne fait pas du baby sitting non plus !

--- quelques secondes de silence avec bruitage

F : Fais voir... Tu peux me modifier l'échelle de visualisation ? Faudrait que ce soit plus précis pour relever la cotation.

H : D'acc. Je t'agrandis l'axe des ordonnées. Voilà... Tu auras ce niveau de zoom par défaut ça restera pour les autres volontaires.

F : Impec.

H : Pour l'instant il n'a pas l'air de souffrir plus que ça. Ça dit quoi au niveau des valeurs de température ?

F : Pas plus sensible que les autres, il est dans la norme.

H : Ok, on continue sur la même lancée alors.

Quelques secondes de silence avec bruitage d'ambiance

H : C'est à toi ça ?

F : Quoi ?

H : Le magazine ?

F : Oui. Tiens d'ailleurs tu devrais lire cet article.

H : Mais c'est un papier de Florence ? Qu'est-ce qu'elle devient ? Elle travaille toujours sur la douleur ?

F : Mmm et ses résultats sont surprenants.

H : Je te l'emprunte...

Lecture, bruits de page qui se tournent...

F : Tu ne regardes pas ses réponses ?

H : Hum hum (plongé dans sa lecture), il est super ce numéro il date de quand ?

F : Je ne sais pas ça doit être marqué sur la couverture.

W: Right, and can we still keep in touch?

M: Yes, I have recovered my old cell phone...

W: By the way, it's all right? Has he been told of how the experiment will take place?

M: Yes, it's been done.

W: So that he might know what will happen to him. It often makes them feeling better.

M: They also do like knowing they are being watched.

W: Well, it is the least we can do!

M: Didn't you want to get a coffee?

W: Okay... We aren't baby-sitting, are we?

A few seconds of silence with sound effects.

Let me see... Can you change the display scale, I would like a more accurate registration to measure rating.

M: Okay. I extend the y-axis... There you have it... This zoom level will be by default now. It will be the same for next volunteers.

W: Perfect.

M: For the moment, he doesn't look like suffering so much, does he? What about the temperature values?

W: Not more sensitive than others, he sticks to the standards.

M: Well, let's continue the same way so.

A few seconds of silence with sound effects.

Is it yours?

W: What?

M: This magazine?

W: Yes, it is. You should read this article by the way.

M: This is a Florence's paper? What is she doing now? Is she still working on pain?

W: Mmm... her results are surprising.

M: I borrow it...

Reading and sounds of pages being turned....

W: Don't you look at his responses?

M: Hum hum, (reading) this number is really good. When was it published?

W: I don't know. It should be written on the cover.

H : C'est supportable ?

F : Quoi ?

H : Ben la douleur ?

F : Mais oui, tout le monde peut supporter ça, c'est juste au-dessus du seuil ! Et puis c'est bon, on lui ne demande pas de courir à poil dans la neige !

H : Il doit avoir bien mal quand même...

F : Et alors ? On fait comment pour notre étude s'il ressent rien ? Mais continue ! t'inquiète...

H : J'espère qu'il nous en voudra pas.

F : Oh ça va ! Ils sont OK pour venir ! Et puis si on n'a pas de volontaire, on fait comment ?

H : C'est vrai. Mais si ça tenait qu'à moi... Il va nous maudire...

F : ça va... n'exagère pas !

2/ Non-empathique scenario

Bientôt tu vas lui proposer un petit bain de pieds ou un massage du cuir chevelu !

H : (ironique) Mais bien sûr, c'est bien normal...

F : Attends on rigole mais hier y'en a quand même un qui m'a appelé pour me dire qu'il était mal assis !

H : C'est vrai qu'on croise des vrais chieurs, mais bon, ce n'est pas le cas de tout le monde !

F : Y'en a quand même qui pensent que parce qu'ils se plaignent on va mieux s'occuper d'eux ! Ceux-là vaut mieux les recadrer vite fait sinon tu perds ta journée.

H : ça fait combien de temps qu'il est là ?

F : je n'ai pas fait gaffe.

H : Voyons s'il se passe quelque chose...

H : Tu sais comment on fait pour compresser les données ?

F : Pourquoi, y'a déjà plus de place sur le disque ?

H : Non, y'en a plus beaucoup.

F : Manquerait plus qu'on fasse ces tests pour rien...Laisse faire, je m'en occupe !

H : Tiens tu peux afficher la réponse du COVAS en parallèle de la courbe de température ?

F : Mais bien sûr... Voilà je te l'ai mise en bleu ça te va ?

H : C'est parfait !

Silence --- bruitage d'ambiance

F : Au fait, c'était sympa l'anniversaire de ta petite ?

M: Is this bearable?

W: What?

M: Well, his pain of course?

W: Yes, but everyone can stand it, it is just above the threshold! Alright, we don't ask him to take the stars out of the sky!

M: Anyway, he must be suffering right now....

W: So what? How could we experiment if he didn't feel anything? Let's continue! Don't worry....

M: I hope he won't be mad with us.

W: Oh! They are OK to come you know! And if we haven't got any more volunteer how shall we do?

M: You're right. But if it was up to me... He will blame us...

W: It 's okay.... No need to exaggerate!

2/Unempathetic scenario

W: Soon, you're going to offer him a little foot bath or a scalp massage!

M: (ironical) Of course, I always do this way with volunteers...

W: Just wait, we are kidding right now but yesterday a volunteer called after me to say he wasn't sitting the right way!

M: Yes, some are really annoying people, but fortunately not all of them!

W: They are some who still think that because they complain we will take better care of them. Those guys, you should frame them up quick or your day's work is lost!

M: How long has he been there?

W: I didn't mind out.

M: Let's have a look if something happens...

M: Do you know how to compress data?

W: Why? There's no more space on the disk?

M: Not so much actually.

W: Doing these tests for nothing it's all we need ... Take it easy, I take it on!

M: Please, can you put the COVAS answer together with the temperature curve?

W: Of course, I can. Well, I colored it in blue, that's fine?

M: It's perfect!

Silence - surround sound effects

W: By the way, how was your daughter's birthday?

H : Ouais super, on n'était pas trop nombreux et heureusement d'ailleurs parce qu'elles ont vite fait de te retourner la baraque !

H : Ooooooh, regarde, jusqu'où la courbe est montée tout à l'heure, il en rajoute un peu non ?

F : Non mais ça va ! Tout le monde peut supporter ça... Ouh là là je sens que je vais perdre mon temps avec ces tests !

H : C'est bizarre ? ... t'as vu ?

F : Tout va bien ! On ne va pas s'emballer. Qu'il ait mal c'est le but de la manip non ? il en rajoute. Attends, c'est bon, il ne peut pas vraiment avoir mal à ce stade !

H : C'est vrai, t'as raison. Il doit avoir envie que ça se termine.

F : Et ben comme ça on est deux !

H : Au fait, on va le voir ensemble à la fin de l'expérience ?

F : Pour quoi faire ?

H : Pour discuter avec lui et lui donner les questionnaires à remplir.

F : On est obligés ?

H : Ah oui là on n'a pas le choix, ça fait partie du taff !

F : Ouais mais c'est pénible, à chaque fois on perd trois heures. « Oh mais quand même vous y êtes allés un peu fort », « ça fait mal... ». L'étudiante qui l'a installé le fera très bien... Si je m'en occupe ça ne va pas durer longtemps !

H : T'as un truc à faire ?

F : Non pourquoi, j'ai l'air pressé ?

H : Un peu oui...

F : Je serais bien rentré plus tôt aujourd'hui et ça a l'air mal barré...

H : Moi aussi faut pas que je traîne j'ai des courses à faire pour demain soir.

F : C'est toi qui invites ?

H : Oui, tiens fais voir ce que tu trouves sur marmiton.

F : Attends on est en pleine expérience !

H : 5minutes...

F : Mais vas-y je plaisante. De toutes façons il se passe rien, je parie que les résultats seraient les mêmes avec la thermode éteinte. Tiens regarde : Poularde au vin blanc...

H : Là « aux morilles » ça doit être top ça !

F : Ou celle-là, poularde rôtie aux fruits d'hiver...

M: It was great, there weren't too many people. And so much the better because the girls were so excited they did a pretty mess in the house.

M: Uhhhh, look at the curve! It has increased just now. Isn't he overdoing it a bit?

W: No, that's alright. Everybody can bear it... Wow, I feel I'm losing my time with these tests!

M: That's weird, isn't it?

W: Everything's right. Don't lose control. The object of the experiment is pain, isn't it? He is overdoing. Wait a minute, that's right, he cannot suffer at this stage!

M: It's true, you're right. He just wants it to stop now.

W: So we both think the same

M: We see him together at the end of the experiment by the way?

W: What for?

M: To chat and give him the questionnaire to fill.

W: Do we really have to do it?

M: Yes, we can't avoid it. It's part of the job!

W: Ho hum, it's truly annoying. Every time we lose a couple of hours. « Anyway, you pushed it a bit hard », « It hurts ... ». The student who showed him in will do it well for us. If I do it, it won't be long!

M: Do you have anything to do right now?

W: No, why? I look in a hurry?

M: Yes, you do...

W: I'd have liked to go back home earlier. Things are looking bad...

M: I have to hurry up as well, I have to do the shopping for tomorrow evening.

W: You're the one who invites?

M: Yes, I do. Hey, let me see what's new on Evernote Food.

W: But wait... We are experimenting!

M: 5 minutes...

W: I'm just kidding! Anyway nothing's happening. I bet the results would be the same with an unplugged thermode. Have a look: fatted chicken cooked in white wine...

M: Look at the one with morels. It must be excellent!

W: Or also the one roasted with winter fruit...

H : Non, y'a du céleri, des pruneaux, je n'aime pas ça... Alors...Poularde aux Morilles au jus de truffes :

Préparation (pour soi) : Faire tremper pendant une heure et demie, les morilles à l'eau tiède, renouveler l'eau 2 à 3 fois et jeter à chaque fois l'eau brunâtre et inutilisable. Découper la poularde en 8. Briser en morceaux, la carcasse et les ailerons et les faire vivement colorer à l'huile (ou graisse de poularde) dans un faitout. Après quelques minutes, verser le vin blanc. Diminuer à feu doux et faire cuire pendant 30 mn.

Bruit d'un texto

F : Oh putain, ce n'est pas possible !

H : Qu'est ce qui y a ?

F : Faut que j'aille récupérer la petite chez la nounou !

H : Ce n'était pas prévu ?

F : Attends je vais passer un coup de fil, tu peux regarder ?

H : quoi ? Comment on cuit la poularde ?

F : Non, la courbe... Sinon y'a pas moyen de monter un peu la sonde histoire qu'il se passe quelque chose à côté !

H : N'importe quoi...

F : Oui, allo ? Allo ? Tu m'ent... ? J'en peux plus de ce réseau de merde, pas moyen de passer un coup de fil ! Je sors 5 mn.

H : Attends on va bientôt tourner avec l'autre équipe.

F : Ah oui c'est vrai.

H : Au fait j'aimerais bien partir un peu plus tôt demain, tu pourras assurer la fin des tests tout seul ?

F : Oui oui t'inquiète ! Au pire si ça s'éternise l'ordinateur enregistrera les réponses tout seul ! J'espère qu'on ne va pas tomber sur des cas !

F : Ah ben tiens ! Les voilà !

Changement d'équipe

Bruit de pas ou discussion dans le couloir, porte,

H2 : Changement d'équipe !

F : Justement, on parlait de vous, ça va ?

F2 : Impeccable ! ça se passe bien ?

H : Nickel !

H2 : L'examen ?

F : Rien à signaler. Tout roule !

M: Oh no, there is celery, prunes. I don't like that. So... fatted chicken with morels and truffle sauce:

Preparation (to him-self): Soak morels in warm water for an hour and a half, changing the water a couple of time. Throw each time the unusable brownish water. Cut the fatted chicken into 8 parts. Break the carcass and fins into pieces and brown them off in a stew pot with oil or chicken fat. After a few minutes, pour the white wine. Cook for 30 minutes over a low heat.

Sound of a text message

W: Oh shit, it's not even possible!

M: What's happening?

W: I have to pick up my daughter to her nanny's home!

M: It wasn't planned?

W: Wait a minute; I'm going to make a phone call. Can you have a look?

M: What? I need to look at the fatted chicken cooking?

W: No, look at the curve... By the way, can't we increase the probe level so that something happens next door!

M: Rubbish!

W: Hello? Can you hear me...? I can't stand this network anymore... Impossible to make a call! I will be back in 5 minutes.

M: Wait, we're going to change with the other team.

W: Oh yes, you're right.

M: By the way, I would like to leave earlier tomorrow. Could you stay alone to check the end of the tests?

W: Yes, don't worry! If it's too long the computer will register the responses alone at worst! Hoping we won't have any special case!

F: Hey, here they are!

Team shift

Footsteps and chatting sounds in the corridor, door slamming ...

M2: Team shift

W: By the way, we were talking about you. How are you?

W2: Perfect! Everything's alright?

M: It certainly is!

W2: And the experiment?

W: Nothing to report, all's well!

H : Vous allez voir elle est super pratique cette nouvelle thermode.

F2 : Oui j'ai vu, elle est facile à installer !

F : allez, on vous laisse. Faut que je file. A plus !

F2 : A tout'.

H : Attends je récupère mon sac. Salut !

Bruitage porte...

3/ Empathique scenario

Quelques secondes de silence avec bruitage

F2 : Installe-toi là...

H2 : Merci.

F2 : Tu vois quelque chose sur l'écran ?

H2 : Non, rien de particulier.

F2 : ça prouve que tout est ok. On continue !

F2 : C'est quand même sympa de pouvoir mener cette expérience ?

H2 : Ouais. Surtout de pouvoir travailler avec des volontaires. C'est plus concret avec eux.

F 2 : T'as remarqué ? Ils ont tous une manière différente de réagir à la douleur. C'est bien de pouvoir discuter ensemble, on apprend plein de choses.

H2 : C'est vrai que depuis le début de ces manip' sur la douleur j'aborde plus les patients de la même façon, t'imagines les douloureux chroniques qui cotent à 5 voire ...

F2 (elle le coupe) : Ouuh là ! excuse-moi je te coupe mais je dois regarder ... bizarre... regarde... attends. (Quelques secondes de clic, ne pas expliquer ce qu'il se passe mais juste faire des onomatopées pour qu'on comprenne qu'ils sont concentrés et préoccupés)

H 2 : Tu crois que c'est trop ?

F 2 : Non, je ne crois pas. Peyron nous a dit qu'il n'y avait pas de risque de brûlure.

H 2 : Bon, ben ça va alors !

F 2 : Je pense que c'est sur la longueur que ça devient difficile.

H 2 : C'est vrai que sur ce coup-là vaut mieux être patient.

H2 : Au fait, tu la loues toujours ta maison à la campagne ?

F2 : Oui pourquoi tu veux y aller ?

H2 : Oui on va essayer d'organiser une grande fête pour l'anniversaire de Benoît et ce serait cool de la faire là-bas.

F2 : Grosse fête...genre quoi ? Vous seriez nombreux.

M: You're going to see how handy the new thermode is!

W2: Yes, I could see it. It's really easy to fix.

W: Well, let's go. See you!

W2: See you

M: I just take my bag, bye!

Slamming door sound effect

3/Empathetic scenario

Few seconds of silence with sound effects

W2: Sit down here...

M2: Thanks.

W2: Do you see anything on the display?

M2: Nothing special, no.

W2: It proves everything is OK. Let's go on!

W2: Anyway, it's pleasant to conduct this experiment?

M2: Yes, and mostly to work with volunteers. It's more concrete with them.

W2: Didn't you notice they all have different ways to react to pain? It's interesting to speak together, we learn lots of things.

M2: You're right. From the beginning of this experiment on pain I don't see patients the same way. Can you imagine chronic pain people rating at 5 even...

W2: (Interrupting him) Oh, sorry to cut you off but I have to look at... weird... look at this... wait a minute... (a few second clicking, don't tell what's happening but just speak out some onomatopoeias to let understand they are concentrated and worried)

M2: Don't you think it's too much for him/her?

W2: I don't think so. Peyron said there was no risk of burning.

M2: Ok, that's fine so!

W2: I think it's difficult because the test is long.

M2: They do have to be patient, don't they?

M2: By the way, do you still rent your country house?

W2: Yes, why? You would like to come?

M2: Yes... I'm trying to plan a big party for Benoît's birthday. It would be fine to do it there.

W2: A big party... which kind? How many would you be?

H2 : Je ne sais pas trop, une trentaine.

F2 : Ah ouais quand même !

H2 : Je te dirai. Pour l'instant j'ai juste envoyé un mail à tous les potes mais faut voir qui va se motiver !

F2 : Et pourquoi vous ne le faites pas à St Bonnet ?

H2 : Non, y'a pas assez de chambres, ce qui serait sympa c'est que tout le monde dorme sur place.

F2 : c'est moins risqué...

F2 : On a encore beaucoup de volontaires ?

H2 : Ouais il me semble qu'y en a encore pas mal qui doivent passer.

F2 : Pourvu qu'ils soient tous comme ça !

F2 : tu sais j'ai fait un bout de la manip l'autre fois avec Manu, au début ça ne me faisait presque pas mal et au fur et à mesure ça devenait insupportable

H2 : ouais c'est parce que tu te sensibilisais...

F2 : en tout cas je ne crois pas que j'aurai tenu tout le temps, ça me paraît bien courageux de rester si longtemps...

Quelques instants de silence

F 2 : Les bourreaux !

H 2 : Quoi ?

F 2 : On est des bourreaux !

H 2 : Quoi ?

F 2 : Quand tu réfléchis, c'est indigne de rester là devant l'écran pendant que tu demandes gentiment à ton patient de souffrir en silence

H2 : Tu réagis comme ça parce que tu démarres dans ce service... faut bien des volontaires méritants comme lui pour arriver à soulager nos patients douloureux chroniques...

F2 : oui je sais bien ...N'empêche ça me fait toujours de la peine de faire passer ces tests.

H2 : Allez... Il tient le bon bout, faut rester positif, c'est bientôt fini ! Et puis pense qu'on va aboutir à quelque chose d'intéressant et que c'est grâce à lui.

H2- J'aime bien C'est cool d'être ici. Et puis les réunions comme celle de mardi dernier, je trouve ça hyper intéressant. T'étais là quand Bernard a exposé les résultats des clermontois ? Comme Philippe a démonté leurs arguments ! ... Je ne savais pas que le laser était plus précis que la thermode pour stimuler les fibres Adelta....

M2: I'm not sure... around 30.

W2: Oh wow! Indeed!

M2: I'll tell you. For the moment I've just sent mails to our buddies, let's see who will be up for it!

W2: Why don't you plan it in St Bonnet?

M2: Cause there aren't enough rooms. It would be fine if everybody could stay to sleep there.

W2: It's safer...

W2: How many volunteers left?

M2: Uhhh I think there are still quite a few of them.

W2: Hoping they will be all as this one!

W2: You know I did part of the experiment with Manu last time. At the beginning it hardly hurt and gradually it became unbearable.

M2: Because You were sensitizing yourself...

W2: Anyway, I don't think I would have hold out all that time. Staying so long seems brave to me.

A few second of silence

W2: Torturers!

M2: What?

W2: We are torturers!

M2: What do you mean?

W2: As I'm thinking about, it is shameful to stay there in front of the screen while we ask our patient to suffer in silence.

M2: You react this way because you've just arrived in the unit... We need volunteers, as deserving as this one, to help relieving our chronic pain people.

W2: Yes I know... But I always feel sorry to conduct these tests.

M2: Ok, he is on the right track, stay positive we're close to the end! Think that thanks to him we 'll get to something interesting.

M2: I like it. That's fine to be there. And I do think that meetings such as the one we had last tuesday are very interesting. Were you there when Bernard talked about the team of Clermont-Ferrand's results? And Philip who discredited their whole arguments... I didn't know that lasers were more accurate than thermode to stimulate Adelta fibers...

F2 : C'est vrai qu'on a de la chance. Pour une fois qu'on a le temps. Là, on peut s'impliquer ! Du coup on dit pas de conneries aux staff quand ils nous demandent des détails... Tu te rappelles à la première réunion, le chef croyait que les stim étaient toujours les mêmes, à intervalles réguliers et que les volontaires réagissaient toujours pareil... il était tellement sûr de lui que si je n'avais pas participé à la manip j'aurais jamais osé le contredire...

H2 : Il ne se plaint même pas. Heureusement qu'on a des gens comme lui pour notre étude. 56 :15

F2 : Surtout qu'ils ne nous donnent pas mal de leur temps !

H2 : On pourra le remercier !

F2 : Oui et plutôt deux fois qu'une.

F2 : ça y est on arrive au bout.

H2 : Bon ben c'est super, on a bien avancé !

F2 : T'y vas ?

H2 : Comme tu veux ?

F2 : Allez, je vais le soulager...

Bruits de chaise, pas...fin de l'expérience.

W2: You're right we are lucky. For once we have time. At least this time we can really be involved in a project! So we don't talk rubbish to the staff when they're asking for more details... Don't you remember the first meeting? The boss thought stimulations were always the same, with regular intervals and that volunteers reacted always in the same way... He was so sure of himself that if I hadn't been involved in this experiment I never would have dared to contradict him...

M2: He doesn't even complain. Fortunately, we have patients like this one for our study!

W2: And because they give us much of their time as well!

M2: We should thank him!

W2: Yes, no doubt about it!

W2: Here we are, this is the end.

M2: That's super, we made it!

W2: Don't you go?

M2: Up to you!

W2: Ok I'm going to relieve him...

Chairs sounds, footsteps. The end of the experiment.

Publications

_C. Fauchon, I. Faillenot, AM. Perrin, C. Borg, V. Pichot, F. Chouchou, L. Garcia-Larrea, R. Peyron (2017). *Does an observer's empathy influence my pain?* European Journal of Neuroscience.

_Welter, M.L et al., (2017) *Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a double-blind randomised parallel controlled trial. (STIC group)* The Lancet Neurology

_C. Fauchon, V. Pichot, I. Faillenot, C. Quesada, L. Garcia-Larrea, R. Peyron, F. Chouchou (2018). *Contextual modulation of autonomic pain responses.* Autonomic Neuroscience (in press)

_B. Pommier, C. Quesada, C. Fauchon, C. Nuti, F. Vassal, R. Peyron (2017). *Added value of multiple versus unique sessions of rTMS in predicting motor cortex stimulation efficacy for refractory neuropathic pain.* Journal of Neurosurgery (in press).

Papers submitted and in progress

_C. Fauchon, D. Ikene, A. Echalié, A.M. Perrin, G. Michael, C. Borg, R. Peyron (2018). *French translation-adaptation of the Client Attachment to Therapist Scale: a primary validation.* Psychological medicine (under review)

_C. Fauchon, I. Faillenot, D. Meunier, B. Pommier, F. Chouchou, L. Garcia-Larrea, R. Peyron (2018). *Decrease of pain perception by others' empathetic feedback. A differential coupling of posterior insular cortex with a default mode network (in progress).*

_C. Quesada, B. Pommier, C. Fauchon, C. Créac'h, F. Vassal, R. Peyron (2018). *Robot-guided neuronavigated rTMS in central (neuropathic) pain. An update of long-term follow-up.* Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (under review).

_ D. Meunier, A. Pascarella, D. Bertrand-Dubois, J. Alves, F. Barlaam, C. Fauchon, A. Dehgan, T. Lajnef, E. Combrisson, D. Altukhov, K. Jerbi. *NeuroPycon: A python package for efficient multi-modal brain network analysis. (in progress)*

Awards & Grants

_Award for Best Poster Research, November 16 - 18, 2017; French Society for the Study and Treatment of Pain (SFETD); "*Comment le feedback empathique d'autrui peut diminuer le ressenti douloureux ? Corrélatés neuronaux en IRMf.*" Nice, France

_Award for Best Poster Presentation on the subject of "basic science", September 6 - 9, 2017; European Pain Federation Congress (EFIC); "*Modular structure of pain functional network*" Copenhagen, Denmark

_PhD student research Award: best oral presentation, June 16, 2017; Doctoral School SIS 488, Jean Monnet University; Presentation title: "*Comment un feedback empathique peut influencer ma douleur?*"

_Local funding of Jean Monnet University for projects realization (2015), Saint-Etienne, France

_PhD grant from the Academic Research Community (ARC-2) of Rhône-Alpes Region, France (2014-2017)

Invited talks

_Presentation & Round table discussion for students, April 25, 2017; *Neuroscience and pain*, University Jean Monnet, Saint-Etienne, France

_Conference, January 26, 2017; *Douleurs chroniques de l'enfant et de l'adolescent : médicalement inexplicables mais explicables* (ReReDoMI-EA), Necker hospital, Paris, France

_Conference day of Cognitive Mechanisms Lab (EMC), July 12, 2016; *Empathy, Meditation and Pain* University of Lyon 2, France

_Presentation, day of ARC 2, May 25, 2016; *Bien vieillir demain : la recherche en marche*, Lyon, France

_11th Symposium National du réseau de recherche de la douleur, Mars 20-21, 2015, Strasbourg, France

Posters

_17th National congress of SFETD, November 16-18, 2017; "*Comment le feedback empathique d'autrui peut diminuer le ressenti douloureux ? Corrélats neuronaux en IRMf.*", Nice, France

_10th congress of the European Federation of Pain (EFIC), September 6-9, 2017; "*Modular structure of pain functional network*", Copenhagen, Denmark

_Research day of the doctoral school SIS 488, June 15, 2017; "*L'empathie des autres peut-elle influencer ma douleur? Mise en évidence des bases neuronales en imagerie*", Saint-Étienne, France

_16th world congress on pain IASP, September 26-30, 2016, "*How does an empathetic feedback can alleviate your pain?*" *Neural correlates from fMRI*. Yokohama, Japan

_Student poster competition, French academic medicine, May 10, 2016. Saint-Étienne, France

_Annual congress of the Society of Neurosciences (SFN), October 17-21, 2016; "*Autonomic pain responses during an empathic and non-empathic context: a study of heart rate variability.*" Chicago (IL), USA

_9th congress of the European Federation of Pain (EFIC), September 2-5, 2015; "*A window into brain responses during empathic and non-empathic feedback from others.*" Vienna, Austria

_14th National congress of SFETD, November 20-22, 2014; "*Le feedback empathique des expérimentateurs influence-t-il la perception douloureuse ?*", Toulouse, France

_15th world congress on pain IASP, October 6-11, 2014; "*Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support in a pain test.*" Buenos Aires, Argentina

