



Utilisation d'une rétroaction virtuelle altérée pour évaluer les représentations du corps en présence ou en absence de douleur

Thèse

Clémentine Brun

Doctorat en sciences cliniques et biomédicales
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Clémentine Brun, 2018

Utilisation d'une rétroaction virtuelle altérée pour évaluer les représentations du corps en présence ou en absence de douleur

Thèse

Clémentine Brun

Sous la direction de :

Catherine Mercier, directrice de recherche

Candida S. McCabe, codirectrice de recherche

RÉSUMÉ

Introduction: Environ 20% des adultes canadiens souffrent de douleur chronique en dépit des approches pharmacologiques disponibles. Il est donc important de développer des approches thérapeutiques complémentaires en réadaptation et de comprendre les mécanismes sous-jacents au maintien de la douleur chronique. Une des hypothèses mises en avant pour expliquer le maintien de la douleur chronique stipule que la douleur serait la conséquence d'une discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement (définie comme un conflit sensorimoteur), tout comme la sensation de nausée dans le mal des transports est la conséquence d'une discordance entre les informations visuelles, proprioceptives et vestibulaires. Ce conflit sensorimoteur en présence de douleur pourrait s'expliquer par une altération des représentations du corps et du contrôle moteur. Des études utilisant des conflits sensorimoteurs créés expérimentalement suggèrent que les personnes souffrant de douleur chronique sont plus sensibles à la présence de conflits (qui se traduit par une augmentation de douleur et d'autres perturbations sensorielles), ce qui pourrait contribuer à un cercle vicieux d'aggravation et de maintien de la douleur. Toutefois, la raison de cette sensibilité accrue reste encore inconnue. Ainsi, **l'objectif principal** de cette thèse était d'évaluer les caractéristiques cliniques et sensorimotrices expliquant une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur aiguë et chronique. **L'hypothèse générale** était qu'une plus grande malléabilité des représentations du corps en présence de douleur explique une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur.

Méthode: Les conflits sensorimoteurs ont été créés grâce à un miroir (Chapitre III, N=140 participants sains ou souffrant de fibromyalgie, syndrome de douleur régionale complexe (SDRC) ou arthrite) ou à un système robotisé de type exosquelette couplé à une interface virtuelle 2D (KINARM) (Chapitre IV, N=30 participants en santé avec ou sans douleur expérimentale; Chapitre V, N=20 participants en santé). Deux types de perturbations induites par le conflit ont été mesurées: 1) les perturbations sensorielles (mesurées par questionnaire) et 2) les perturbations motrices (déviations médio-latérale et variation d'amplitude). Le KINARM a également permis d'évaluer diverses représentations du corps chez des individus avec ou sans douleur chronique (Chapitre VI : N=26 participants en santé ou ayant un SDRC). Les variables cliniques ont été mesurées par questionnaires.

Résultats: Seulement certaines perturbations sensorielles induites par le conflit sensorimoteur étaient accentuées en présence de douleur chronique (Chapitre III) et aiguë (Chapitre IV), et étaient principalement

associées à l'intensité de la douleur (Chapitre III). Les autres variables cliniques (origine de la pathologie, durée de la douleur, symptômes anxieux et dépressifs) expliquaient peu la plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur (Chapitre III). Contrairement aux perturbations sensorielles, les perturbations motrices induites par le conflit n'étaient pas influencées par la présence de douleur aiguë (Chapitre IV). De plus, un conflit entre la vision et les efférences motrices (lors de mouvements actifs) induisait des perturbations sensorielles qui étaient plus importantes qu'un conflit entre la vision et la proprioception (mouvements passifs, Chapitre V). Enfin, la kinesthésie (sens du mouvement et de la position) était altérée chez des individus ayant un SDRC comparativement à des individus en santé, mais n'était pas reliée à la perception subjective du membre douloureux (Chapitre VI).

Conclusions: La présence de douleur (aiguë ou chronique) diminue le seuil de détection du conflit sensorimoteur et contribue à maintenir une situation de conflit. Ce cercle vicieux d'aggravation de la douleur s'explique davantage par une altération de la perception du corps plutôt que par un défaut d'intégration sensorimotrice, bien que la commande motrice joue un rôle dans les perturbations sensorielles induites par le conflit. Ces résultats soutiennent la théorie des multiples représentations du corps qui suggère une dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel. Contrairement à l'image du corps qui est altérée en présence de douleur aiguë et chronique, le schéma corporel serait perturbé seulement en présence de douleur chronique. En clinique, il serait pertinent d'évaluer et d'intervenir de manière indépendante sur l'image du corps et le schéma corporel. En recherche, il sera important d'explorer quels sont les mécanismes sous-jacents expliquant une telle dissociation.

ABSTRACT

Introduction: Approximately 20% of the Canadian adults suffer from chronic pain in spite of the available pharmacological approaches. Thus, it is important to develop complementary therapeutic approaches in rehabilitation and to understand the underlying mechanisms involved in the maintenance of pain. One hypothesis that has been put forward to explain the persistence of pain postulates that pain is the consequence of a discordance between the motor efferences and the sensory feedback arising from one's actions (defined as a sensorimotor conflict), just as the sensation of nausea in motion sickness arises from a conflict between visual, proprioceptive and vestibular information. Such sensorimotor conflicts in the presence of pain could be caused by alterations in body representations and motor control. Studies using experimental sensorimotor conflicts show that people with pain are more sensitive to the presence of conflicts (as demonstrated by an increase in painful sensations and other sensory disturbances), what could contribute to a vicious circle maintaining and aggravating pain. However, the reason why people with pain are more sensitive to sensorimotor conflicts remains unclear. Therefore, **the main objective** of the study was to assess the clinical and sensorimotor characteristics explaining higher sensitivity to sensorimotor conflicts in the presence of pain. **The main hypothesis** was that increased malleability of body representations in the presence of pain explains increased sensitivity to sensorimotor conflicts.

Methods: Sensorimotor conflicts have been created using a mirror (Chapter III, N=140 participants, either healthy or with fibromyalgia, or complex regional pain syndrome (CRPS) or arthritis) or a robotic device combined with a 2D virtual reality interface (KINARM) (Chapter IV, N=30 healthy participants with or without experimental pain; Chapter V, N=20 healthy participants). Two types of disturbances were assessed: 1) sensory disturbances (measured with a questionnaire) and 2) motor disturbances (mediolateral drift and amplitude variation). The KINARM was also used to assess various body representations in participants with or without chronic pain (Chapter VI: N=26 participants, healthy or with a CRPS). Clinical outcomes were assessed with questionnaires.

Results: Only some sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts were increased in the presence of chronic (Chapter III) and acute (Chapter IV) pain, and were mainly related to pain intensity (Chapter III). The other clinical characteristics (pathology origin, duration of pain, anxious and depressive symptoms) contributed very little to the increase in sensitivity to sensorimotor conflicts in the presence of pain (Chapter III). Contrary to sensory disturbances, motor disturbances induced by sensorimotor conflicts were not influenced by the presence of acute pain (Chapter IV). Moreover, a conflict between vision and motor efferences (during active

movements) induces higher sensory disturbances than a conflict between vision and proprioception (passive movements, Chapter V). Finally, kinesthesia (senses of limb position and movement) was altered in people with CRPS compared to healthy participants, but was not related to the subjective perception of the painful limb (Chapter VI).

Conclusions: The presence of pain (acute or chronic) decreases the detection threshold of sensorimotor conflicts and contributes to maintain a conflict situation. This vicious circle of pain worsening is explained more by an alteration of body perception than by a perturbation in sensorimotor integration. These results support the multiple body representations theory suggesting a dissociation between the body image and the body schema. Contrary to the body image which is altered in the presence of acute and chronic pain, the body schema is altered only in the presence of chronic pain. In clinical practice, it would be relevant to assess and treat the alterations of body image and body schema separately. In research, it would be necessary to explore the underlying mechanisms of this dissociation.

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	V
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XII
DÉDICACE	XIII
REMERCIEMENTS	XIV
AVANT-PROPOS	XVI
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1.1. Introduction générale	1
1.2. Aperçu de la thèse	3
1.3. Les représentations du corps: support du contrôle moteur	4
1.3.1. Afférences sensorielles et intégration multisensorielle	5
1.3.2. Efférences motrices et intégration sensorimotrice	12
1.3.3. Connaissances antérieures et aires cérébrales associées aux représentations du corps	17
1.3.4. Évaluation comportementale des représentations du corps	19
1.3.5. Conclusion	21
1.4. Le phénomène de la douleur	22
1.4.1. Composantes de la douleur	23
1.4.2. La douleur clinique et la douleur expérimentale	24
1.4.3. La douleur chronique et chronicisation de la douleur	26
1.4.5. Conclusion	31
1.5. Le conflit sensorimoteur : à l'intersection entre représentations du corps, contrôle moteur et douleur ..	32
1.5.1. Conflit sensorimoteur et douleur	32
1.5.2. Altération des représentations du corps en présence de douleur	36
1.5.3. Altération du contrôle moteur en présence de douleur	39
1.5.4. Conclusion	40
1.6. Objectifs et hypothèses	41
CHAPITRE II : MÉTHODOLOGIE	44
CHAPITRE III: SENSORY DISTURBANCES INDUCED BY SENSORIMOTOR CONFLICTS ARE HIGHER IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME AND FIBROMYALGIA COMPARED TO ARTHRITIS AND HEALTHY PEOPLE, AND POSITIVELY RELATE TO PAIN INTENSITY	49
3.1. Résumé	49
3.2. Abstract	50
3.3. Introduction	51
3.4. Methods	52
3.4.1. Study design	52
3.4.2. Ethical approval	53
3.4.3. Recruitment	53
3.4.4. Experimental conditions and procedure	54

3.4.5. Outcomes measures.....	55
3.4.6. Statistical analyses	56
3.5. Results.....	58
3.5.1. Population.....	58
3.5.2. Effect of Group, Pain intensity and Visual Feedback on the Total score of sensory disturbances..	60
3.5.3. Correlations analyses	63
3.5.4. Subgroups of sensory disturbances.....	64
3.5.5. Effect of Group, Pain intensity and Visual Feedback on each Subgroup of sensory disturbances.	65
3.6. Discussion.....	65
3.7. Funding sources	69
3.8. Supplementary Material	69
CHAPITRE IV: SENSORY DISTURBANCES, BUT NOT MOTOR DISTURBANCES, INDUCED BY	
SENSORIMOTOR CONFLICTS ARE INCREASED IN THE PRESENCE OF ACUTE PAIN	71
4.1. Résumé.....	71
4.2. Abstract.....	72
4.3. Introduction	73
4.4. Material and Methods	75
4.4.1. Participants and ethics statement.....	75
4.4.2. Study design	75
4.4.3. Instrumentation and experimental task	78
4.4.4. Experimental conditions	80
4.4.5. Measures and data analysis	82
4.4.6. Statistics.....	83
4.5. Results.....	84
4.5.1. Sensory disturbances	84
4.5.2. Motor performance.....	87
4.5.3. Perception and motor performance.....	89
4.6. Discussion.....	90
4.7. Conflict of Interest Statement.....	94
4.8. Acknowledgments.....	95
4.9. Supplementary Material	95
CHAPITRE V: MOTOR AND SENSORY DISTURBANCES INDUCED BY SENSORIMOTOR CONFLICTS	
DURING PASSIVE AND ACTIVE MOVEMENTS IN HEALTHY PARTICIPANTS.	97
5.1. Résumé.....	97
5.2. Abstract.....	98
5.3. Introduction	99
5.4. Materials and methods.....	101
5.4.1. Participants and ethics statement.....	101
5.4.2. Study design	101
5.4.3. Instrumentation	101
5.4.4. Experimental task	102
5.4.5. Experimental conditions.....	104
5.4.6. Measures and data analyses	105
5.4.7. Statistics.....	107
5.5. Results.....	108

5.5.1. Objective 1 – Comparison of Active and Passive movement.....	108
5.5.2. Objective 2 – Comparisons between three conditions of incongruence.....	110
5.5.3. Objective 3 – Test-retest reliability.....	113
5.6. Discussion.....	113
5.7. Conclusions.....	115
5.8. Acknowledgments.....	116
5.9. Financial support.....	116
CHAPITRE VI: EXPLORING THE RELATIONSHIPS BETWEEN ALTERED BODY PERCEPTION, LIMB POSITION SENSE, AND LIMB MOVEMENT SENSE IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME.....	117
6.1. Résumé.....	118
6.2. Abstract.....	118
6.3. Introduction.....	119
6.4. Material and methods.....	120
6.4.1. Participants.....	120
6.4.2. Material and Procedure.....	121
6.4.3. Outcome measures.....	125
6.4.4. Statistical analysis.....	126
6.5. Results.....	127
6.5.1. Population.....	127
6.5.2. Task 1: The sense of limb position.....	129
6.5.3 Task 2: The sense of limb movement.....	130
6.5.4. Body perception (Body perception disturbance scale).....	131
6.5.5. Correlation analyses.....	132
6.6. Discussion.....	133
6.7. Conclusions.....	137
CHAPITRE VII : DISCUSSION GÉNÉRALE.....	138
7.1. Synthèse des résultats.....	138
7.1.1. Perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur en présence ou en absence de douleur.....	138
7.1.2. Différentes représentations du corps altérées en présence de douleur.....	141
7.2. Mise en perspective des résultats dans les cadres théoriques du contrôle moteur et des représentations du corps.....	143
7.2.1. Modèles internes du contrôle moteur : dissociation entre perturbation de la perception de l'action et perturbation du contrôle l'action.....	143
7.2.2. Modèle des multiples représentations du corps : dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel.....	145
7.3. Limites de la thèse.....	148
7.4. Perspectives.....	149
7.4.1. Perspectives de recherche.....	149
7.4.2. Perspectives cliniques.....	151
CHAPITRE VIII: CONCLUSIONS.....	154
BIBLIOGRAPHIE.....	155

LISTE DES TABLEAUX

Table 3-1: Demographic and clinical characteristics of each group	59
Table 3-2: Difference between groups in demographic and clinical characteristics	59
Table 3-3: F, p-values and effect sizes for the ANCOVA results of the Total Score, Subgroup 1 and Subgroup 2	61
Table 3-4: Pearson coefficients and p-values of partial correlations analyses between the clinical characteristics and the Total score of the sensory disturbances questionnaire during Incongruent Visual feedback condition	64
Table 3-5: Sensory disturbances mean (SD) in each experimental condition and comparison between the left and right arm.....	69
Table 5-6: Questionnaire of sensory disturbances	106
Table 6-7: Clinical characteristics and results of the CRPS group	128
Table 6-8: Pearson's coefficients (and p-values) between the body perception, the senses of limb position and movement and the level of pain in the CRPS group	133

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Boîte miroir et illusion miroir	8
Figure 1-2 : Modèles internes du contrôle moteur: les prédicteurs et les contrôleurs	17
Figure 1-3 : Altération de la perception du corps chez des personnes souffrant d'un SDRC	38
Figure 2-1 : Déroulement d'un essai dans les études portant sur l'étude du conflit sensorimoteur	45
Figure 2-2 : Système robotisé de type exosquelette KINARM couplé à une interface de réalité virtuelle 2D ..	47
Figure 3-1 : Mirror Visual Feedback (VF) depicting (a) Congruent VF and (b) Incongruent VF	55
Figure 3-2 : Type and intensity of sensory disturbances for the Congruent and Incongruent Visual Feedback (VF) conditions for each group and each item of the questionnaire.....	62
Figure 3-3 : Total score of sensory disturbances for each participant (all groups) according to the Visual Feedback (VF) conditions and the pain intensity	63
Figure 3-4 : Sensory disturbances for each participant (all groups) according to the Visual Feedback (VF) conditions and the two Subgroups of sensations (A: Subgroup 1 and B: Subgroup 2 sensations).....	70
Figure 4-1 : Experimental design	76
Figure 4-2 : Trial timeline and visual conditions	77
Figure 4-3 : Experimental set up	79
Figure 4-4 : Average amount of sensory disturbances reported in each experimental condition	85
Figure 4-5 : Number of individuals who reported at least one disturbance for a given item, reported as a function of the experimental condition.	86
Figure 4-6 : Motor disturbances	88
Figure 4-7 : Motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in the No Stimulation condition	90
Figure 4-8 : Amplitude asymmetry (a) and medio-lateral drift (b) during the Baseline phase.....	95
Figure 4-9 : Motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in the Experimental Pain condition	96
Figure 5-1 : Experimental set up	102
Figure 5-2 : Timeline and conditions of visual feedback (VF)	103
Figure 5-3 : Intensity of sensory disturbances.....	109
Figure 5-4 : Motor disturbances	112
Figure 6-1 : Experimental set-up.....	122
Figure 6-2 : Scaling of movements of the virtual upper limb (UL) in Task 2	124
Figure 6-3 : Errors in Task 1	129
Figure 6-4 : Grand average psychophysical curves for CRPS (red line and dots) and Controls (black line and crosses)	131
Figure 6-5 : Body perception disturbance scale.....	132

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology
ANCOVA : Analysis of covariance
ANOVA: Analysis of variance
BPDS: Body perception disturbances scale
BPI: Brief pain inventory
CAPS: Cardiff anomalous perceptions scale
CI: Confidence interval
cm: centimeter
CRPS: Complex regional pain syndrome
EEG: Électroencéphalographie / electroencephalography
FM: Fibromyalgia
FNM: Fuseaux neuromusculaires
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
HV : Healthy volunteers
Hz : Hertz
IASP: International association for the study of pain
ICC: Intraclass correlation coefficient
JND: Just noticeable difference
kHz: KiloHertz
KMO: Kaiser Maier-Olkin
MAX: Maximum
MIN: Mimumum
NOS: Not otherwise specified
NPRS: Numerical pain rating scale
PCA: Principal components analysis
PSE: Point of subjective equivalence
REGWQ: Ryan/Einot and Gabriel/Welsh test
rmANOVA: repeated analysis of variance
SD: standard deviation
SDRC: syndrome de douleur régionale complexe
UL : upper limb
VAS : Visual Analogue Score
VF: Visual Feedback

DÉDICACE

À ma grand-mère.

« Défaire pour refaire, c'est toujours du travail »

Cette phrase a pris tout son sens durant ces années de doctorat.

REMERCIEMENTS

«Quand je serais grande, je ne ferais jamais d'études!». Et je suis bien heureuse de ne pas m'être écoutée...

Le chemin pour arriver jusqu'à la fin de ce doctorat a été possible grâce à de nombreuses personnes qui ont été présentes de loin ou de près dans cette grande aventure. Il en convient ainsi de les remercier avec la plus grande sincérité.

J'ai eu l'opportunité d'être supervisée par une chercheuse d'exception, pleine de sagesse et de savoir, Prof. Catherine Mercier. Sa rigueur et sa passion scientifiques, sa bienveillance et le désir de voir grandir intellectuellement ses étudiants m'auront fourni de solides bases pour poursuivre une carrière en recherche. Comme disait Daniel Pennac : « Ce professeur-là n'inculquait pas un savoir, il offrait ce qu'il savait ». Je suis très heureuse que l'aventure professionnelle se poursuive dans les années à venir. I would also like to thank Prof. Candy McCabe, my co-supervisor, for her precious and insightful advice, her encouragement and motivation, and the warm welcome during my stay in Bath. Many thanks to all the team in Bath, especially to Sharon, Jenny, Jane, Peter and Lucy for their patience and sharing their knowledges with me. Je tiens à remercier la Présidente du jury, Prof. Claude Vincent, et les membres du jury, Prof. Massieh Moayedi, Prof. Jean-Sébastien Roy et Prof. Philip Jackson, d'avoir accepté d'évaluer mes travaux:

De plus, merci à l'ensemble du CIRRIIS pour son accueil et le milieu riche dans lequel j'ai pu évoluer. Tout d'abord, un grand merci à Martin Gagné qui nous soutient beaucoup dans nos divers projets. Merci également à Nicolas Robitaille, pour qui rien n'est problème et tout est solution en matière de programmation. Merci à Steve Forest pour son assistance technique mais aussi pour tous nos midis-sushis. Je tiens aussi à remercier les professeurs du CIRRIIS avec qui j'ai pu avoir de fructueux échanges lors de Journal Club et de discussion de couloir (voir même au party de Noël !). Une pensée particulière pour Laurent Bouyer avec qui il est toujours passionnant de discuter, Kadja Perreault, Charles Batcho et Julien Voisin pour leur confiance et leur soutien lorsque j'ai enseigné dans leurs cours. Je tiens aussi à remercier les membres du comité de la vie scientifique du CIRRIIS avec qui j'ai apprécié travailler durant deux ans. Une pensée particulière pour Cécilia qui est devenue une amie très proche avec les années, toujours de bons conseils, le mot pour rire et avec qui on aura été plus d'une fois dans de cocasses situations ! Et bien sûr, MERCI à tous les étudiants et amis du CIRRIIS (Charline, Ludovic, Alexandra, Jason, Maxime, Nicolas, Anne, Vincent, Céline, Simon, Mathieu, Isabelle, Michaël, Alice, Benoit, Marion, William, Marine, Jérôme et les autres...!) qui ont rendu cette expérience pleine de bons

moments, de rires et qui ont fait preuve d'une grande solidarité dans les moments plus difficiles. Merci également à Anne-Marie Pinard pour son aide au recrutement et à toutes les personnes qui sont venues participer aux différents projets de recherche. Je tiens également à remercier Michel Guerraz, mon directeur de recherche de Master 1 et Master 2. C'est en grande partie grâce à lui que j'ai découvert cette passion qu'est la recherche, qui m'a donné confiance à poursuivre dans cette voie et encouragée à venir étudier à Québec.

Je souhaite remercier avec la plus grande affection mes amies en France pour leur amitié à distance, qui sont toujours là pour moi. Mes amies d'enfance (mes Mouettes) : Camille, Sarah, Florie, Céline et Lara et mes amies d'université (mes Psychopotes) : Éléa, Marieke, Cindy, Justine et Marina. Une pensée particulière pour Éléa, sans qui toute cette histoire n'aurait jamais commencé et qui un jour m'a dit : « J'ai fait un stage au Québec avec Catherine Mercier et je pense que ces projets t'intéresseraient ». Enfin, un immense merci à ma famille : à tous mes cousins et cousines, mes oncles et tantes qui sont toujours présents dans mes pensées même si je les vois peu. J'ai toujours une grande joie de vous retrouver lors de mes retours en France. Une pensée pleine d'amour pour mes deux grands-mères qui m'ont toujours encouragée dans mes études. Un grand merci à Benoit, mon grand frère, qui dès mon enfance m'a appris que réfléchir n'est pas apprendre. Merci à lui, Morgane et leurs amours de garçon Yann et Paul qui m'ont toujours accueillie avec le sourire et la bonne humeur. Et bien sûr merci à mes parents pour qui les mots me manquent afin de leur exprimer ma reconnaissance. Vous avez toujours été présents, dans les moments de joie mais aussi ceux plus difficiles. La distance est parfois compliquée mais depuis toujours vous m'avez encouragée dans mes projets personnels et professionnels, merci de votre soutien inconditionnel. Merci à ma belle-famille pour son accueil chaleureux et sa bonne humeur : Angèle, Jeannette, Jean-Paul, Marie-Ève. Merci également à Marc et Natasha, qui sont devenus de très bons amis durant ce doctorat. Enfin, un immense merci à Jean-Philippe, qui a été un vrai soutien tout au long de ce doctorat, m'a fait découvrir le Québec et la passion pour la pêche. Sa grande humanité, son humour et son émerveillement de tous les jours auront été sans aucun doute un pilier dans le bon déroulement de ces années de doctorat.

Mes études doctorales ont été financées par les Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologie, les Fonds de Réadaptation de la faculté de médecine de l'Université Laval, le Centre Thématique de Recherche en Neurosciences, le Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, le Réseau Provincial de Recherche en Adaptation-Réadaptation et le Réseau Québécois de Recherche sur la Douleur.

AVANT-PROPOS

Les Chapitres III, IV, V et VI ont été rédigés sous forme d'articles scientifiques. L'article présenté dans le Chapitre IV a été publié dans la revue *Frontiers in Integrative Neurosciences*, les articles présentés dans le Chapitre V (*PLOS One*) et le Chapitre VI (*The Journal of Pain*) ont été acceptés pour publication. L'article présenté dans le Chapitre III (*European Journal of Pain*) est en cours de révision. Le contenu de ces articles est identique à celui des versions publiées ou soumises pour révision. Toutefois, la mise en page a été modifiée afin d'unifier l'ensemble du manuscrit. Le travail de cette thèse n'a pas été réalisé de manière linéaire. Seulement les études des Chapitres IV et V ont été réalisées successivement. Les articles des Chapitres III et VI ont été réalisés en parallèle des études des Chapitres IV et V. Les études des Chapitres IV, V et VI ont été entièrement réalisées à Québec, au Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS). En revanche, la collecte et une partie de l'analyse des données de l'étude du Chapitre III ont été réalisées au Royal National Hospital of Rheumatic Diseases à Bath (Royaume-Uni). Cet article est le fruit d'un stage réalisé dans le laboratoire de Candy McCabe (codirectrice) qui a eu lieu du 4 février 2017 au 17 mars 2017. Pour cette étude (Chapitre III), j'ai coordonné l'analyse des données, contribué à l'interprétation des résultats et rédigé l'article en tant qu'auteure principale. Pour les articles des Chapitres IV et V j'ai contribué à l'élaboration du protocole de recherche, coordonné la collecte et l'analyse des données, contribué à l'interprétation des résultats et rédigé l'article en tant qu'auteure principale. Pour l'article du Chapitre VI, j'ai participé à la collecte des données, coordonné l'analyse des données, contribué à l'interprétation des résultats et rédigé l'article en tant qu'auteure principale.

Catherine Mercier (directrice de recherche) a contribué à l'élaboration de la recherche, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction des articles pour les études des Chapitres IV, V et VI. Elle a également contribué à l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article du Chapitre III. Candy McCabe (codirectrice de recherche) a contribué à l'élaboration de la recherche, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction des articles pour les études des Chapitres III à V. Elle a également contribué à l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article du Chapitre VI. Sharon Grieve a contribué à l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article du Chapitre III. Shea Palmer a contribué à l'élaboration de la recherche et à la rédaction des articles pour l'étude du Chapitre III. Jacqueline Bailey a contribué à l'élaboration de la recherche, à la collecte de données et à la rédaction de l'article du Chapitre III. Martin Gagné a contribué à la collecte, l'analyse des données, l'interprétation des

résultats et la rédaction de l'article du Chapitre VI. Il a également contribué à l'analyse des données et à la rédaction des articles des Chapitres IV et V. Anne-Marie Pinard a contribué à la collecte des données, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article du Chapitre VI. Enfin, Nicolas Giorgi a contribué à la collecte des données, l'analyse des données et la rédaction de l'article de l'étude du Chapitre VI.

Chapitre III: Sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts are higher in complex regional pain syndrome and fibromyalgia compared to arthritis and healthy people, and positively relate to pain intensity

Coauteurs : Clémentine Brun, Catherine Mercier, Sharon Grieve, Shea Palmer, Jacqueline Bailey, Candida S. McCabe

Soumis pour 2^e révision le 15 août 2018 à *European Journal of Pain*.

Chapitre IV: Sensory disturbances, but not motor disturbances, induced by sensorimotor conflicts are increased in the presence of acute pain

Coauteurs : Clémentine Brun, Martin Gagné, Candida S. McCabe, Catherine Mercier

Publié le 21 juillet 2017 dans *Frontiers in Integrative Neuroscience* 11(14). doi: 10.3389/fnint.2017.00014

Chapitre V: Motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts during passive and active movements in healthy participants

Coauteurs : Clémentine Brun, Martin Gagné, Candida S. McCabe, Catherine Mercier

Accepté pour publication le 17 août 2018 dans *PLOS One*.

Chapitre VI : Exploring the relationships between altered body perception, limb position sense, and limb movement sense in complex regional pain syndrome

Coauteurs : Clémentine Brun, Nicolas Giorgi, Anne-Marie Pinard, Candida S. McCabe, Catherine Mercier

Accepté pour publication le 1^{er} août 2018 dans *The Journal of Pain*.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.1. Introduction générale

Environ 20% des adultes canadiens souffrent de douleur chronique (Schopflocher et al., 2011) et les conséquences en sont majeures tant au niveau individuel que sociétal. D'une part, la majorité des Canadiens ayant une douleur chronique rapporte une diminution de leur qualité de vie et une difficulté à gérer efficacement leur douleur (Sessle, 2011). D'autre part, les coûts annuels de la douleur chronique sont estimés à plus de 10 milliards de dollars au Canada (Reitsma et al., 2011). Une méta-analyse regroupant 46 études montre que les approches pharmacologiques conventionnelles ne sont pas suffisantes pour soulager les douleurs chroniques non cancéreuses et doivent être combinées avec des approches non pharmacologiques (Reinecke et al., 2015), ce qui met en exergue l'importance de développer des approches thérapeutiques complémentaires en réadaptation. Pour ce faire, il est crucial d'améliorer notre compréhension des mécanismes sous-jacents à ces douleurs qui restent encore largement méconnus, et de déterminer pourquoi certains individus semblent plus à risque de développer une douleur chronique à la suite d'un épisode de douleur aiguë.

Une des hypothèses mises en avant pour expliquer la douleur chronique stipule que la douleur serait la conséquence d'une discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement, tout comme la sensation de nausée dans le mal des transports est la conséquence d'une discordance entre les informations visuelles, proprioceptives et vestibulaires (Harris, 1999). Le cas des douleurs fantômes suite à une amputation est le plus facile à comprendre pour illustrer cette théorie. Bien qu'il soit toujours possible d'envoyer une commande motrice au membre manquant, la rétroaction sensorielle liée à l'action est très pauvre provoquant ainsi une situation de conflit sensorimoteur. La douleur agirait alors comme un signal d'alarme indiquant la présence ce conflit (Harris, 1999).

Les conflits sensorimoteurs pourraient être impliqués dans l'origine et/ou le maintien de la douleur dans d'autres conditions de douleur chronique telles que le syndrome de douleur régionale complexe (SDRC) et la fibromyalgie (McCabe et al., 2009), pathologies pour lesquelles l'origine de la douleur reste encore largement inexpliquée. Le SDRC est une douleur localisée et disproportionnée en intensité et en durée par rapport au traumatisme d'origine. En revanche, la fibromyalgie est une douleur diffuse dans l'ensemble du corps. Bien que le membre soit toujours présent dans ces pathologies, le conflit sensorimoteur pourrait être expliqué à la fois par une

altération des représentations du corps et la présence de déficits moteurs (Harris, 1999; McCabe et al., 2009). D'une part, des altérations des représentations du corps dans ces pathologies, telles que la perception d'un membre plus gros (Valenzuela-Moguillansky, 2013), une difficulté à définir la taille, le contour (Moseley, 2008; Peltz et al., 2011) et la position (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010) du membre douloureux, sont fréquemment rapportées. D'autre part, des déficits moteurs sont observés chez les personnes avec un SDRC et avec fibromyalgie (Burgunder, 1998; Schilder et al., 2012), pouvant entraîner un conflit entre l'intention motrice (par exemple ouvrir complètement la main) et le mouvement limité tel qu'il est effectivement réalisé.

Pour soutenir cette théorie du conflit sensorimoteur, des arguments cliniques et expérimentaux ont été avancés montrant que le fait de diminuer le conflit sensorimoteur réduit la douleur, alors que le fait de l'augmenter aggrave la douleur. D'une part, l'utilisation d'un stratagème visant à restaurer la congruence entre les efférences motrices et la rétroaction visuelle du mouvement (par exemple grâce à l'utilisation d'un miroir pour créer une image virtuelle d'un membre (Ramachandran and Altschuler, 2009)) permet de réduire la douleur (Thieme et al., 2013). Deuxièmement, lorsqu'un conflit est expérimentalement créé entre le mouvement et la rétroaction visuelle du mouvement, une augmentation transitoire des symptômes de douleur et des perturbations de la perception du corps est observée dans diverses populations souffrant de douleur chronique, et cela de manière plus prononcée comparativement à des individus en santé (Don et al., 2016). Toutefois, une revue systématique (Don et al., 2016) suggère que le conflit sensorimoteur ne serait pas le déclencheur de la douleur, mais serait plus impliqué dans le maintien de celle-ci. Ainsi, le fait de ressentir de la douleur semble rendre les personnes plus sensibles à la présence d'un conflit, ce qui pourrait contribuer à un cercle vicieux d'aggravation de la douleur.

Toutefois, la raison pour laquelle les personnes souffrant de douleur sont plus sensibles aux conflits sensorimoteurs reste encore inconnue. Ainsi, l'objectif principal de cette thèse était d'évaluer les caractéristiques cliniques et sensorimotrices permettant d'expliquer une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur aiguë et chronique. Pour ce faire, diverses populations cliniques ainsi que des participants en santé ont été recrutés. De plus, un paradigme basé sur l'utilisation d'un système robotisé de type exosquelette couplé à de la réalité virtuelle 2D a été développé.

1.2. Aperçu de la thèse

Cette thèse sera présentée en huit chapitres. Dans les prochaines sections du **Chapitre I**, les fondements théoriques sur lesquels s'appuient les études de la thèse seront présentés. La section 1.3 portera sur les représentations du corps et comment celles-ci supportent le contrôle moteur. La section 1.4 décrira le phénomène de la douleur. La section 1.5 démontrera que le conflit sensorimoteur est à l'intersection entre douleur, représentations du corps et contrôle moteur. La section 1.6 détaillera les objectifs et hypothèses de la thèse. Le **Chapitre II** présentera la méthodologie commune à l'ensemble des études de la thèse. Le **Chapitre III** portera sur les perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur dans trois populations souffrant de douleur chronique (SDRC, fibromyalgie et arthrite) comparativement à des participants en santé. Le **Chapitre IV** portera sur les perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur chez des participants en santé avec ou sans douleur expérimentale. Le **Chapitre V** portera sur le rôle des efférences motrices dans l'origine des perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur chez des participants en santé. Le **Chapitre VI** étudiera les associations entre la kinesthésie et la perception du membre douloureux chez des individus ayant un SDRC. Le **Chapitre VII** discutera de l'ensemble des résultats obtenus dans la thèse. Enfin, le **Chapitre VIII** apportera une brève conclusion en lien avec les objectifs de la thèse.

1.3. Les représentations du corps: support du contrôle moteur

Percevoir la forme, la taille, la position et le mouvement de notre corps peut paraître assez ordinaire au premier abord. Toutefois, contrairement à d'autres types de représentation, les représentations du corps sont un sujet complexe où le corps est simultanément acteur et observateur (Dieguez and Lopez, 2017). Les représentations du corps proviennent d'une intégration dynamique d'informations ascendantes (la proprioception, la vision, les informations tactiles, viscérales et vestibulaires) et descendantes (efférences motrices et connaissances antérieures) (Blanke, 2012; Maravita et al., 2003), et reposent sur un vaste réseau cérébral (Naito et al., 2015; Tsakiris, 2010; Di Vita et al., 2016). Ces représentations du corps sont le support du contrôle moteur tout en permettant à l'individu de se sentir agent de ses propres actions (sentiment d'agentivité) et de s'identifier comme un « soi » unique où chaque partie du corps appartient à « son » corps (sentiment d'appartenance du corps, *body ownership* en anglais) (Blanke, 2012). Comme le soulignent Di Vita et collaborateurs (2016), la complexité de telles représentations ne peut pas engendrer une seule et unique représentation du corps. Bien qu'il soit largement accepté dans la littérature qu'il existe plus d'une représentation du corps, il n'existe pas de taxonomie faisant consensus pour les définir (Di Vita et al., 2016). Ainsi, dans le cadre de cette thèse, le pluriel sera privilégié pour correspondre à une vision concordante avec la littérature scientifique suggérant des représentations du corps plutôt qu'une représentation (Dijkerman and de Haan, 2007; Longo et al., 2010; Paillard, 1999; Schwoebel and Coslett, 2005; Di Vita et al., 2016).

Afin d'étudier les représentations du corps, de nombreux auteurs utilisent les illusions perceptives pour évaluer de manière spécifique le rôle de chacune des sources d'information contribuant aux représentations du corps et l'intégration de ces sources les unes par rapport aux autres. Comme le souligne Jones (1988), les illusions ne représentent pas une altération de la perception, mais permettent d'étudier les mécanismes de la perception, en produisant un percept différent de la réalité physique.

Cette section sera organisée en quatre sous-sections. La première sous-section détaillera le rôle de chacune des afférences sensorielles (la proprioception, la vision, le tact, les informations vestibulaires et viscérales) dans les représentations du corps et comment elles sont intégrées les unes par rapport aux autres. La deuxième sous-section se consacrera au rôle des efférences motrices dans la mise à jour des représentations du corps ainsi que le rôle de l'intégration sensorimotrice dans le contrôle moteur. La troisième sous-section abordera le rôle des connaissances antérieures et les aires cérébrales associées aux représentations du corps. La

quatrième sous-section exposera les différentes techniques permettant d'évaluer les représentations du corps. Enfin, une conclusion fera ressortir les grandes lignes de la section.

1.3.1. Afférences sensorielles et intégration multisensorielle

Plusieurs afférences sensorielles sont impliquées dans la mise à jour des représentations du corps. Les afférences proprioceptives, visuelles, tactiles, vestibulaires et viscérales sont intégrées de manière optimale par le système nerveux central dans la mise à jour des représentations du corps. C'est sur la base de cette intégration des informations sensorielles que repose la notion de sentiment d'appartenance du corps.

Afférences proprioceptives

Sherrington introduit le terme de proprioception au début des années 1900 (Sherrington, 1906, 1907) et propose que « que le corps lui-même agit en tant que stimulus à ses propres récepteurs – les propriocepteurs » (traduction libre de (Sherrington, 1907)). L'importance de la proprioception dans les représentations du corps est sans équivoque. Par exemple, une personne ayant une condition de désafférentation (rétroaction proprioceptive et tactile limitée ou absente due à une neuropathie sensorielle) rapporte une impossibilité à ressentir son corps, comme si ce dernier ne lui appartenait pas (Cole and Paillard, 1995).

La proprioception consiste en quatre sens distincts : le sens de la tension, le sens de l'effort, le sens de l'équilibre et la kinesthésie (Fortier and Basset, 2012; Proske and Gandevia, 2012). Dans le cadre de cette thèse, seulement la kinesthésie sera développée. La kinesthésie, évoquée pour la première fois par Bastian (Bastian, 1887), se définit comme la capacité à détecter la position spatiale et le mouvement de chaque partie du corps les unes par rapport aux autres. Les récepteurs de la kinesthésie sont les fuseaux neuromusculaires (FNM) (Proske and Gandevia, 2009, 2012). Il est important de noter que les FNM ne sont pas les seuls récepteurs de la proprioception. En effet, les récepteurs articulaires, les organes tendineux de Golgi et les récepteurs cutanés contribuent également à la sensibilité proprioceptive (Proske and Gandevia, 2012). Toutefois, les FNM sont reconnus comme étant les principaux récepteurs de la kinesthésie (Proske and Gandevia, 2009).

Les FNM sont disposés parallèlement aux fibres musculaires et sont composés de deux types de fibre. Les fibres Ia sont sensibles aux états de variation du muscle (réponse dynamique) : plus la variation d'étirement du muscle est importante, plus leur fréquence de décharge est importante. En revanche, les fibres II sont sensibles à la longueur du muscle (réponse tonique) : plus le muscle est étiré, plus la fréquence de décharge est importante (Proske and Gandevia, 2012). Au début des années 1970, la fonction de ces fibres, particulièrement des fibres Ia, fut mise en évidence grâce à la technique de stimulation vibratoire tendineuse. Lorsqu'une vibration est appliquée sur un muscle au repos hors du champ de vision, une illusion de mouvement est produite dans le sens d'un allongement du muscle vibré (Eklund, 1972; Goodwin et al., 1972; Ribot-Ciscar et al., 1989; Roll and Vedel, 1982), la rapidité de l'illusion étant linéairement reliée à la fréquence de vibration (Roll and Vedel, 1982). De plus, lors de la stimulation vibratoire, des erreurs du sens de la position du membre sont observées (Craske, 1977; Goodwin et al., 1972; Roll and Vedel, 1982). Toutefois, ces deux types d'illusion, illusion de position et illusion de mouvement, sont indépendants (McCloskey, 1973). Cela supporte l'idée que le sens de la position et le sens du mouvement sont deux sens distincts bien que leurs récepteurs, les FNM, soient communs (Proske and Gandevia, 2009). En effet, les études en microneurographie ont montré que la stimulation vibratoire active principalement les FNM (Ribot-Ciscar et al., 2003; Roll and Vedel, 1982).

Lorsque la vibration est appliquée à la fois au niveau des muscles agoniste et antagoniste, la perception qui en résulte est une soustraction des deux signaux où le muscle vibré à la plus haute fréquence donne l'illusion d'être étiré (Gilhodes and Tardy-Gervet, 1986). Toutefois, si la fréquence de vibration est égale au niveau des muscles agoniste et antagoniste, l'illusion kinesthésique est supprimée et la co-vibration dégrade la proprioception (dégradation du sens de la position et de la force produite (Bock et al., 2007; Gilhodes and Tardy-Gervet, 1986)). Ces études démontrent ainsi que les informations proprioceptives de chaque muscle ne sont pas considérées indépendamment, mais intégrées pour former un tout cohérent (Gilhodes and Tardy-Gervet, 1986). Il est important de noter que dans l'ensemble de ces études sur la stimulation vibratoire, les participants avaient les yeux bandés. La simple vision du membre supprime l'illusion kinesthésique (Roll and Vedel, 1982), suggérant ainsi l'importance de l'intégration des informations visuelles dans les représentations du corps.

Afférences visuelles

La vision est un sens majeur dans les représentations du corps, à tel point que certains auteurs considéraient la vision comme un sens kinesthésique autonome, indépendante des autres modalités sensorielles (Lishman and Lee, 1973), alors que d'autres parlaient de capture visuelle pour souligner la prédominance de la vision sur les autres sens dans les représentations du corps (Hay et al., 1965; Ryan, 1940; Tastevin, 1937). Par exemple, Lishman et Lee (1973) ont montré qu'il était possible de créer une illusion de déplacement du corps entier en présentant un mouvement visuel de l'environnement alors que les participants étaient immobiles (phénomène de vection). De plus, le port de lunettes prismatiques qui dévient le champ visuel altère immédiatement la perception de la position de la main dans l'espace (Redding and Wallace, 1996). Ces exemples soulignent bien l'importance de la vision dans les représentations du corps. Toutefois, il est maintenant largement admis que le phénomène de pure capture visuelle n'existe pas et que la vision ne participe pas indépendamment des autres sens aux représentations du corps. En effet, les afférences visuelles contribuent en coopération avec les autres signaux sensoriels selon la fiabilité de chacune des différentes sources d'information (Blanchard et al., 2013; Chancel et al., 2016a; Ernst and Banks, 2002). Dans la majorité des cas, la vision est un signal peu bruité par rapport aux autres sens et domine dans le percept final (Chancel et al., 2016a). Plusieurs auteurs ont utilisé la boîte miroir en plus de la stimulation vibratoire tendineuse pour étudier les contributions relatives de la vision et de la proprioception dans les représentations du corps (Guerraz et al., 2012; Tsuge et al., 2012). Dans ces expériences, les hémicorps gauche et droit sont séparés par un miroir disposé dans le plan sagittal. Un seul hémicorps est visible par le participant et est reflété dans le miroir, donnant l'illusion de percevoir l'ensemble des deux hémicorps (illusion miroir, Figure 1-1). Observer la flexion d'un bras droit virtuel (c.-à-d. reflet du bras controlatéral) crée quasi instantanément une illusion de flexion du bras droit réel (Guerraz et al., 2012) et altère le sens de la position (le bras droit étant perçu comme plus fléchi qu'en réalité) (Tsuge et al., 2012) chez des participants en santé. Toutefois, si une vibration est appliquée sur le biceps brachial du bras caché par le miroir (simulant une extension du biceps), la vitesse de l'illusion kinesthésique est significativement réduite (Guerraz et al., 2012) et le sens de la position n'est plus altéré (Tsuge et al., 2012). Si les illusions induites par la vision et par la stimulation vibratoire sont concordantes, alors l'erreur dans la position du bras est accentuée comparativement à une seule modalité illusoire (illusion visuelle ou illusion proprioceptive). Si les signaux visuels et proprioceptifs sont divergents, l'illusion visuelle et l'illusion proprioceptive ont tendance à s'annuler (Tsuge et al., 2012). Les afférences visuelles sont également importantes dans la perception de la forme du corps. Par exemple, observer sa main ou un objet non humain à travers des lentilles qui magnifient ou réduisent de deux

fois la taille induit la perception que la main est plus large ou plus petite que la réalité (McClure Walk and Heller, 2014). Toutefois, le biais perceptif induit par les lentilles est plus prononcé pour l'objet non humain que pour la main. Les auteurs suggèrent que pour la perception de la main les informations proprioceptives et tactiles sont prises en compte, contrairement à l'objet non humain où seule la vision renseigne de la forme de l'objet (McClure Walk and Heller, 2014). Ainsi, l'ensemble de ces études soulignent l'importance de la vision dans les représentations du corps en interaction avec d'autres modalités sensorielles.



Figure 1-1 : Boîte miroir et illusion miroir

(Figure adaptée de (McCabe, 2011)). Le miroir est positionné dans le plan sagittal et sépare symétriquement le corps gauche et droit. Dans cet exemple, le participant regarde le reflet de son bras gauche à travers le miroir, lui donnant ainsi l'illusion de voir son bras droit (illusion miroir).

Afférences tactiles, viscérales et vestibulaires

Les récepteurs tactiles sont à l'interface entre le corps et l'environnement extérieur. Dans les représentations du corps, les récepteurs tactiles renseignent sur la localisation et l'intensité d'une stimulation externe, la vitesse et la direction d'un mouvement propre au corps ainsi que sur la forme des différentes parties du corps. Premièrement, la localisation et l'intensité d'une stimulation externe sont directement reliées à la population de récepteurs tactiles sur la surface du corps et aux représentations somatotopiques dans le cortex somatosensoriel primaire (Haggard et al., 2003). En effet, plus la densité de récepteurs est importante, plus cette partie du corps est représentée dans le cortex somatosensoriel primaire. Cela se manifeste par un seuil

de détection plus bas et une meilleure capacité à discriminer entre deux stimulations spatialement proche (Haggard et al., 2003; Longo et al., 2010). Deuxièmement, les récepteurs tactiles codent la vitesse (Grill and Hallett, 1995) et la direction du mouvement (Aimonetti et al., 2007; Bergenheim et al., 2000). Il est possible d'induire des illusions kinesthésiques par balayage (Blanchard et al., 2013; Chancel et al., 2016a) ou étirement (Collins and Prohazka, 1996; Edin and Johansson, 1995) de la peau. Troisièmement, la modalité tactile renseigne sur la forme de chaque partie du corps. Chez des participants en santé, la taille perçue de la main augmente de 50 à 60 % lors d'une anesthésie de la main alors que la perception de la taille de la main controlatérale non anesthésiée n'est pas biaisée (Gandevia and Phegan, 1999). Toutefois, comme l'anesthésie supprime à la fois les afférences tactiles et proprioceptives, les auteurs ont également appliqué une stimulation électrique non douloureuse ainsi qu'une stimulation nociceptive. Dans les deux cas, les participants surestiment la taille de leur main, mais à une moindre importance que l'anesthésie (Gandevia and Phegan, 1999), soulignant ainsi le rôle des informations tactiles dans la perception de la taille des différentes parties du corps.

Les organes viscéraux (cœur, poumons, intestins, estomac, etc.) sont essentiels pour la régulation homéostatique, renseignent sur la condition physiologique du corps (par exemple battements du cœur, respiration) (Cameron, 2002) et contribuent aux représentations du corps (Badoud and Tsakiris, 2017). Par exemple, Tsakiris et collaborateurs (2011) ont montré que la sensibilité intéroceptive, mesurée par la perception des battements du cœur, prédit la malléabilité des représentations du corps, en particulier le sentiment d'appartenance du corps. En effet, plus les participants sont sensibles aux afférences viscérales (ressentir les battements du cœur), plus il est difficile de manipuler leurs représentations du corps avec des illusions visuotactiles, suggérant ainsi le rôle des organes viscéraux dans la mise à jour des représentations du corps (Tsakiris et al., 2011). Il est intéressant de noter que certains auteurs utilisent des mesures intéroceptives, telles que la sudation ou le changement de température pour évaluer les représentations du corps (Moseley et al., 2012a). Par exemple, plus un membre est perçu comme étant désincarné du reste du corps, plus la température de ce dernier diminue (Moseley et al., 2008a). Toutefois, il reste difficile de dissocier si les changements intéroceptifs sont la conséquence d'un changement des représentations du corps (le membre devient plus froid car le membre est perçu comme désincarné du corps) ou causent les changements des représentations du corps (le membre est perçu comme étant désincarné car la température diminue).

Enfin, le rôle des afférences vestibulaires a majoritairement été étudié pour leurs implications dans la perception de l'orientation du corps en renseignant sur les accélérations linéaires et angulaires du corps (Lackner and DiZio, 2005). Les informations vestibulaires, en interaction avec les afférences tactiles et proprioceptives,

contribuent à fournir une référence gravitationnelle pour le contrôle postural du corps (Lackner and DiZio, 2005). Peu d'études ont spécifiquement évalué le rôle des afférences vestibulaires dans les représentations du corps (Lopez et al., 2012), bien que des altérations du système vestibulaire puissent donner lieu à des altérations des représentations du corps, telles qu'une altération du sentiment d'appartenance et d'incarnation du corps (pour une revue, voir (Lopez et al., 2008)). Chez des individus en santé, une stimulation calorique du système vestibulaire altère la taille perçue de la main, cette dernière étant perçue comme plus grosse (Lopez et al., 2012), et une stimulation galvanique altère la localisation tactile de stimuli appliqués sur la main (Ferrè et al., 2013).

Intégration multisensorielle et sentiment d'appartenance du corps

« Notre cerveau construit nos sens plutôt que de les recevoir passivement » (traduction libre de (Azanón et al., 2016)). L'ensemble des afférences sensorielles, que celles-ci soient congruentes ou non congruentes entre elles, sont intégrées afin de former un percept unique, cohérent et robuste (Ernst and Bühlhoff, 2004). Il a été démontré que lorsque deux sens et plus sont combinés de manière congruente sur le plan spatial et temporel, la perception est améliorée (Landy and Johnston, 1995). Cette intégration optimale des informations sensorielles a d'abord été étudiée pour des objets externes au corps. Par exemple, la perception de la position d'un objet dans l'espace dépend d'une intégration basée sur un modèle statistique bayésien du maximum de vraisemblance. Ce modèle suggère que chaque entrée sensorielle contribue au percept final selon sa fiabilité intrinsèque (Ernst and Banks, 2002). En d'autres termes, plus une afférence sensorielle véhicule du bruit, plus sa fiabilité diminue et sa contribution dans le percept final sera moins importante que les autres sources d'information véhiculant moins de variabilité (Ernst et Banks, 2002). Dans les représentations du corps, plusieurs études ont validé ce modèle d'intégration multisensorielle bayésien en ce qui concerne le sens du mouvement dans l'intégration des informations visuoproprioceptives (Reuschel et al., 2010) et visuotactile (Chancel et al., 2016a), et le sens de la position (Beers et al., 2002).

L'intégration multisensorielle est également impliquée dans le sentiment d'appartenance du corps (*body ownership* en anglais). Dans des conditions normales, le sentiment d'appartenance du corps peut paraître sans effort puisque la question de savoir si notre corps nous appartient ou non ne se pose pas, on le sait (Ratcliffe and Newport, 2017). Toutefois, dans certaines pathologies, ce sentiment n'est pas si évident qu'il n'y paraît. Par

exemple, dans la somatoparaphrénie, les personnes considèrent qu'un de leur membre ne leur appartient plus (pour une revue, voir (De Vignemont, 2011)). Le sentiment d'appartenance du corps a été largement étudié chez des personnes en santé grâce à la technique de «*Rubber hand illusion*» décrite pour la première fois par Botvinick et Cohen (Botvinick and Cohen, 1998). Dans cette technique, l'une des deux mains du participant est hors du champ de vision alors qu'une main en plastique est visible devant lui. De manière synchrone, l'expérimentateur stimule répétitivement la main en plastique et la main réelle hors de vision du participant. La cooccurrence des signaux visuels (voir la main en plastique être touchée) et tactiles (sentir sa propre main être touchée) induit en quelques minutes une déviation du sens de la position de la main cachée, comme étant à mi-distance entre la main réelle et la main en caoutchouc, et la sensation que la main en caoutchouc appartient au corps (Kilteni et al., 2015). Depuis la conception d'origine, de nombreuses variations ont été développées (pour une revue voir Kilteni et al. 2015) et il a été démontré qu'il était possible d'induire des illusions du sentiment d'appartenance de la main fictive et des déviations du sens de la position grâce à des stimulations visuoproprioceptives et proprio-tactiles. D'une part, le déplacement passif de l'index du participant en congruence avec le déplacement de l'index de la main en caoutchouc (intégration visuoproprioceptive) induit des illusions de sentiment d'appartenance de la main en caoutchouc (Kalckert and Ehrsson, 2014). D'autre part, les participants ont l'impression de toucher leur propre main lorsque l'index gauche du participant est déplacé passivement afin de caresser une main en caoutchouc en congruence avec une stimulation tactile sur la main droite du participant (intégration proprio-tactile, (Ehrsson et al., 2005)). De plus, des études utilisant différentes variations de la *rubber hand illusion* ont montré que la représentation de l'espace personnel et péripersonnel peut être modifiée à la suite d'utilisation d'outils (pour une revue voir (Makin et al., 2008)). Finalement, lorsque la main fictive est menacée à la suite de l'illusion, le corps répond à cette menace. Cela se manifeste par un niveau de sudation plus important (mesuré grâce à la réponse galvanique (Armel and Ramachandran, 2003)) ainsi que par une activation des aires cérébrales reliées à l'anxiété et celles reliées aux régions motrices reflétant le désir de retirer la main de la stimulation menaçante (Ehrsson et al., 2007). Ceci souligne le fait que notre cerveau répond à ce qu'il perçoit plutôt qu'à la réalité et suggère l'importance des représentations du corps dans les comportements moteurs.

1.3.2. Efférences motrices et intégration sensorimotrice

Efférences motrices et représentations du corps sont intimement reliées. D'une part, les efférences motrices contribuent à la mise à jour des représentations du corps. D'autre part, les informations sensorielles et motrices sont intégrées et sont le support du contrôle moteur, faisant des représentations du corps un cadre de référence pour la motricité. Enfin, les efférences motrices sont impliquées dans le sentiment d'agentivité.

Efférences motrices

Après une amputation, la majorité des individus rapporte la sensation de membre fantôme (Mitchell, 1831) qui «se rapporte à la sensation fictive de la pérennité d'un membre amputé auquel sont associées la conservation de sensations spécifiques, et, parfois, des possibilités de mouvements virtuels » (Xerri, 2003), bien que le retour sensoriel soit extrêmement limité. Chez les individus ayant une désafférentation, le simple fait de bouger activement aide à mieux ressentir le corps et à se l'approprier (Proske and Gandevia, 2012). Ces deux exemples cliniques soulignent l'importance des efférences motrices dans les représentations du corps. Il a été suggéré que ce n'est pas la commande motrice en tant que telle qui contribue aux représentations du corps mais la copie d'efférence, notion introduite par Van Holst (Von Holst, 1954), qui se définit comme étant une copie conforme de la commande motrice envoyée aux effecteurs. Toutefois, il est difficile de dissocier clairement le rôle de la commande motrice de celui de la copie d'efférence dans les représentations du corps. Ainsi, le terme d'efférences motrices sera privilégié pour englober les notions de commande motrice et de copie d'efférence dans le cadre de cette thèse.

Plusieurs études chez des individus en santé ont montré l'importance des efférences motrices dans les représentations du corps, particulièrement dans la kinesthésie. Le sens de la position est plus précis suite à un mouvement actif qu'après un mouvement passif (Gritsenko et al., 2007; Laufer et al., 2001). En l'absence de vision, la reproduction de la position angulaire du poignet avec le membre controlatéral est très précise chez des participants en santé (Gandevia et al., 2006). Toutefois, lorsque l'une des deux mains est anesthésiée, paralysée et hors de vision, les participants surestiment ou sous-estiment la position angulaire du poignet lors de l'envoi d'une commande motrice de flexion ou d'extension (comparativement à une condition sans anesthésie et paralysie) (Gandevia et al., 2006). Lorsque la rétroaction proprioceptive et tactile est normale (présence de paralysie mais aucune anesthésie), des résultats similaires ont été observés mais dans une moindre mesure

(Smith et al., 2009). Par ailleurs, la sensation fictive d'un mouvement de flexion induite par l'illusion miroir est amplifiée lors d'une contraction isométrique dans le sens d'une flexion du bras caché par le miroir, et diminuée lors d'une contraction isométrique dans le sens d'une extension (Metral et al., 2013). L'ensemble de ces études démontrent l'implication des efférences motrices en coopération avec les afférences sensorielles dans la mise à jour des représentations du corps. Cette intégration sensorimotrice est le support du contrôle moteur.

En effet, plusieurs études chez des individus en santé montrent que le contrôle moteur repose sur la manière dont la position du corps est perçue plutôt que sa position réelle, tant pour de la motricité volontaire qu'involontaire (Guerraz et al., 2006; Gurfinkel and Levick, 1991; Jeannerod et al., 1995). Par exemple, suite à une contraction isométrique soutenue (en durée et en intensité), un mouvement involontaire, lent et durable apparaît dans le sens d'un étirement du muscle préalablement contracté. Les représentations du corps influencent la direction de ce réflexe de post-contraction (Gurfinkel and Levick, 1991). Lorsque le sujet est assis avec la tête positionnée dans l'axe du tronc, le réflexe apparaît de manière symétrique dans les deux membres inférieurs suite à une contraction identique des quadriceps. Les réflexes de post-contraction deviennent asymétriques lorsque la tête est orientée sur le côté à cause du réflexe nuchal qui redistribue le tonus musculaire (Gurfinkel and Levick, 1991). Le maintien dans le temps de la rotation de la tête sur le côté induit un phénomène de retour : progressivement le participant, qui a les yeux fermés, a l'impression que sa tête redevient droite par rapport au tronc. L'asymétrie des réflexes de post-contraction est réduite (et peut disparaître chez certains participants) lorsque le phénomène de retour est présent. Dès que la personne ouvre les yeux, l'asymétrie entre les deux jambes revient brutalement. Le phénomène de retour ne peut pas s'expliquer par une adaptation des afférences nuchales à la position de rotation. En effet, les auteurs n'observent pas de changements d'activité au niveau des récepteurs. De plus, le fait d'ouvrir les yeux modifie immédiatement l'asymétrie. Les auteurs suggèrent que cette disparition de l'asymétrie est la conséquence d'une mise à jour des représentations du corps (Gurfinkel and Levick, 1991).

Intégration sensorimotrice et modèles internes du contrôle moteur pour des mouvements volontaires

L'intégration sensorimotrice repose sur un vaste circuit qui comprend la moelle épinière, le tronc cérébral et le cortex. Le niveau spinal supporte des mouvements plus automatiques, incluant les réflexes, alors que le cortex supporte davantage les mouvements volontaires (Scott, 2004). Dans le cadre de cette thèse, seulement la

motricité volontaire sera abordée. La fonction principale du contrôle moteur est de réaliser des mouvements orientés vers des buts en gérant les relations entre les commandes motrices et la rétroaction sensorielle de l'action. Cette fonction est primordiale afin de s'assurer que les mouvements réalisés atteignent le but désiré et afin d'apprendre à réaliser des mouvements précis et adaptés à l'environnement (Frith et al., 2000). Pour cela, le système nerveux central doit être capable de modéliser et d'intégrer les interactions entre les mouvements, la rétroaction sensorielle et le monde extérieur, des processus qui reposent sur l'existence de modèles internes. Il existe deux types de modèles internes: les prédicteurs et les contrôleurs. D'une part, le modèle des prédicteurs (également appelé *forward model* en anglais) explique comment le système moteur interagit avec le monde extérieur. Les prédicteurs, grâce à la copie d'efférence qui est produite en parallèle de la commande motrice, prédisent la conséquence sensorielle de l'action (état prédit). D'autre part, le modèle des contrôleurs (également appelé modèle inverse) assure la production des commandes motrices nécessaires pour atteindre le but de l'action désirée (Wolpert et al., 2016).

D'après Frith et collaborateurs (2000), la réalisation d'une action nécessite plusieurs étapes, comme illustré Figure 1-2. Avant toute action, il y a la formulation d'un but à atteindre (*c.-à-d.* intention motrice – par exemple vouloir saisir un objet). Les contrôleurs génèrent la commande motrice appropriée sur la base de la différence entre l'état actuel du système et l'intention motrice. Lors de l'envoi de la commande motrice aux effecteurs, une copie de cette commande est créée (la copie d'efférence), cette copie est utilisée par les prédicteurs pour prédire l'état du système en conséquence de l'action. En parallèle ou subséquent à cette étape, l'action est réalisée induisant un nouvel état actuel du système. L'état actuel du système n'est pas directement accessible par le système nerveux central, il est estimé sur la base de l'intégration des afférences sensorielles en combinaison avec la copie d'efférence (Scott, 2004). Si des erreurs sont détectées entre ce nouvel état actuel et l'état prédit, alors des modifications peuvent être apportées au niveau des contrôleurs et des prédicteurs afin de corriger le mouvement (Frith et al., 2000). De manière générale, le système fonctionne avec une grande fluidité sans que l'individu ait conscience de son fonctionnement, sauf lorsque des erreurs surviennent (Frith et al., 2000). Cette capacité à détecter les erreurs est très adaptative permettant ainsi à l'organisme de se corriger quasi instantanément afin d'interagir de manière adaptée avec son environnement.

Sentiment d'agentivité et principe de réafférence

Comment distinguer les actions en provenance du corps propre de celles provenant de l'environnement extérieur? Déjà en 1866 Helmholtz questionnait le fait que lorsque l'on bouge les yeux pour observer l'environnement extérieur, on le perçoit comme étant stable alors que l'image sur la rétine ne l'est pas. Helmholtz proposa que le système nerveux utilise une copie de la commande motrice pour compenser les mouvements de la rétine (Helmholtz, 1866). Ainsi, l'action est attribuée à l'organisme et non à l'environnement, d'où l'interprétation d'un monde stable. Le sentiment d'agentivité réfère à l'expérience des individus à se sentir agent de leurs propres actions, en les initiant et en les contrôlant (Moore and Fletcher, 2012). Le modèle des prédicteurs du contrôle moteur serait à la base de ce sentiment d'agentivité (Blakemore et al., 2000; Frith et al., 2000). La comparaison entre l'état prédit par la copie d'efférence et l'état actuel en conséquence de l'action permettrait d'identifier les actions propres des actions externes. Lorsque le comparateur ne détecte pas de discordance entre les deux états, les afférences sensorielles consécutives au mouvement sont atténuées (principe de réafférence) et le mouvement est perçu comme provenant du corps propre. Lorsqu'une discordance est détectée par le comparateur, l'information sensorielle est interprétée comme provenant d'un événement externe au corps et le sentiment d'agentivité est atténué ou absent (Moore and Fletcher, 2012). Ce modèle a été validé par plusieurs observations empiriques. Par exemple, il explique pourquoi il n'est pas possible de se chatouiller soi-même (Blakemore et al., 2000). Lorsqu'un individu se chatouille lui-même, la conséquence sensorielle de son action est prédite par la copie d'efférence et les réafférences sensorielles de l'action sont atténuées. Lorsqu'un décalage temporel ou spatial est introduit entre l'action et la rétroaction sensorielle du mouvement, les personnes rapportent une sensation de chatouillement plus importante que lorsqu'il n'y a pas de décalage (Blakemore et al., 1998, 2000; Wolpert and Flanagan, 2001). De plus, le sentiment d'agentivité est atténué (Farrer et al., 2003a, 2003b, 2008; Salomon et al., 2016), et cette atténuation est positivement corrélée à la longueur du délai entre la rétroaction sensorielle et l'action (Farrer et al., 2003b). Toutefois, il est important de noter que le sentiment d'agentivité n'est pas uniquement issu du modèle interne des prédicteurs mais dépend également de facteurs externes (Braun et al., 2018; Moore and Fletcher, 2012; Wegner and Wheatley, 1999), suggérant que le sentiment d'agentivité est une notion multifactorielle.

Perturbation de l'action et perturbation de la perception de l'action

Selon la théorie de Frith et collaborateurs (2000), le contrôle moteur peut être perturbé au niveau des contrôleurs ou des prédicteurs, donnant lieu à des altérations du contrôle de l'action ou de la perception de l'action (Frith et al., 2000). Pour cela, les auteurs illustrent leur théorie avec diverses pathologies cliniques. Par exemple, l'ataxie optique (trouble de la coordination visuomotrice caractérisée par des perturbations dans la préhension d'objet sous contrôle de la vue (Rondot and De Recondo, 1974)), résulterait d'un dysfonctionnement des contrôleurs. Ces derniers ne seraient pas mis à jour correctement en raison du contexte de l'action. Comme illustré dans la Figure 1-2, l'ataxie optique affecterait seulement les contrôleurs. Tous les autres aspects du contrôle moteur seraient intacts, y compris la perception de l'action (Frith et al., 2000). En revanche, d'autres pathologies sont davantage caractérisées par une perturbation de la perception de l'action. Par exemple, les perturbations du sentiment d'agentivité dans la schizophrénie seraient expliquées par un dysfonctionnement des prédicteurs (Frith et al., 2000). Les perturbations du sentiment d'agentivité sont importantes dans la schizophrénie et se caractérisent par une attribution erronée de ses propres actions à autrui (Georgieff and Jeannerod, 1998). L'introduction d'un décalage spatial ou temporel entre l'action et sa rétroaction sensorielle n'a pas d'impact sur le sentiment d'agentivité chez les personnes avec schizophrénie ayant des hallucinations, alors qu'il diminue le sentiment d'agentivité chez les participants contrôles et les participants avec schizophrénie mais sans hallucinations. (Blakemore et al., 2000).

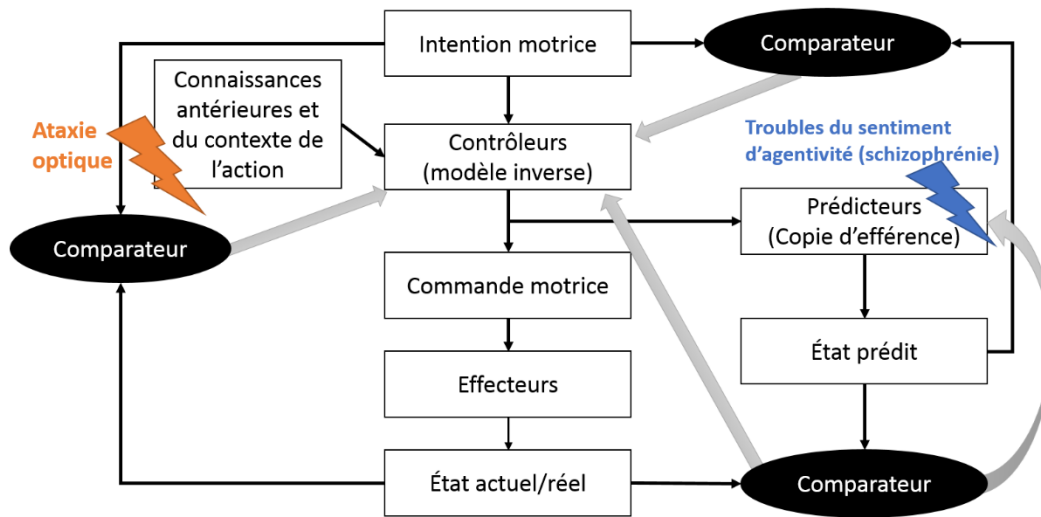


Figure 1-2 : Modèles internes du contrôle moteur: les prédicteurs et les contrôleurs

(Figure adaptée de (Frith et al., 2000)). Les comparateurs permettent de détecter les erreurs afin de mettre à jour les prédicteurs et contrôleurs. Les erreurs issues de la comparaison entre l'intention motrice et l'état actuel peuvent être utilisées pour mettre à jour les contrôleurs. Les erreurs issues de la comparaison entre l'état prédit et l'état actuel du système peuvent être utilisées pour mettre à jour les contrôleurs et les prédicteurs. Enfin, les erreurs issues de la comparaison entre l'état prédit et l'intention motrice peuvent être utilisées pour mettre à jour les contrôleurs (Frith et al., 2000). Selon cette théorie, l'action ou la perception de l'action peuvent être altérées indépendamment. Par exemple, l'ataxie optique affecterait les contrôleurs et résulterait en une perturbation de l'action. Les troubles du sentiment d'agentivité dans la schizophrénie seraient la conséquence d'un dysfonctionnement des prédicteurs induisant une perturbation de la perception de l'action.

1.3.3. Connaissances antérieures et aires cérébrales associées aux représentations du corps

Comme cela a été vu dans les sous-sections précédentes, les représentations du corps sont issues à la fois de processus ascendants (informations sensorielles) et descendants (efférences motrices). Toutefois, les connaissances que chaque individu possède à propos de son corps influencent les processus d'intégration sensorimotrice. De plus, les représentations du corps reposent sur un vaste réseau cérébral incluant les cortex frontal, occipital, temporal, pariétal, insulaire et le cervelet.

Connaissances antérieures

Dès leurs premières heures, voir minutes, les nouveau-nés ont la capacité d'imiter des mouvements, suggérant un aspect inné aux représentations du corps (Meltzoff and Moore, 1977, 1983; Werker and Polka, 1997). De plus, la majorité des personnes ayant une amputation rapportent des sensations d'un membre fantôme, suggérant une connaissance cérébrale des représentations du corps (Melzack, 1990; Mitchell, 1831). En effet, les représentations du corps ne sont pas uniquement dépendantes d'un processus dynamique d'intégration sensorimotrice. Par exemple, dans le cadre des illusions de position et de sentiment d'appartenance du corps induites par la *rubber hand illusion*, la position de la main fictive doit être dans une configuration anatomiquement plausible et ressemblante à une main (pour une revue voir (Braun et al., 2018)). En cas de divergence, l'illusion est fortement diminuée, voire absente (Braun et al., 2018). De plus, dans le cadre des modèles bayésiens de l'intégration multisensorielle, il a été démontré mathématiquement que le percept issu des différentes sources d'informations sensorielles est influencé par un ensemble de connaissances *a priori* (Battaglia et al., 2003). Ainsi, les représentations du corps sont issues d'une interaction entre processus ascendants et descendants (Berlucchi and Aglioti, 1997; Dijkerman and de Haan, 2007; Longo et al., 2010; Tsakiris, 2010).

Aires cérébrales associées aux représentations du corps

Des pathologies d'origine centrale peuvent causer diverses altérations des représentations du corps, suggérant l'existence d'un vaste réseau cérébral sous-jacent. Selon Melzack (Melzack, 1990), les représentations du corps sont issues d'un réseau où le cortex somatosensoriel, le lobe pariétal postérieur et le cortex insulaire jouent un rôle majeur. Par exemple, des lésions du cortex somatosensoriel primaire induisent des déficits proprioceptifs et tactiles alors que des lésions du lobe pariétal sont responsables d'altérations de plus haut niveau comme l'anosognosie ou la somatoparaphrénie (Berlucchi and Aglioti, 1997). Ces lésions du lobe pariétal peuvent induire un sentiment de désincarnation du corps ou d'une partie du corps, ou l'impression d'avoir un membre surnuméraire (Berlucchi and Aglioti, 1997). Le cortex pariétal postérieur, également appelé cortex somesthésique associatif, serait une région d'intégration multisensorielle impliquée dans les modèles internes du contrôle moteur et refléterait davantage les propriétés métriques des représentations du corps (Dijkerman and de Haan, 2007). Quant au cortex insulaire, il serait plus impliqué dans la perception subjective du corps et jouerait un rôle dans l'aspect émotionnel des représentations du corps (Dijkerman and de Haan, 2007; Tsakiris,

2010). Une méta-analyse récente (Di Vita et al., 2016) incluant 59 études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle montre que le réseau impliqué dans les représentations du corps est bien plus vaste. Ce réseau inclut les circuits de la perception dans les cortex temporal et occipital inférieur, les circuits moteurs du lobe frontal, les aires somatosensorielles et les circuits d'intégration multimodale du lobe pariétal (Di Vita et al., 2016). Le cervelet jouerait également un rôle important dans la production des prédictions des conséquences sensorielles des mouvements (Blakemore et al., 2000)

1.3.4. Évaluation comportementale des représentations du corps

Dans les sections précédentes, les phénomènes illusoire ont beaucoup été abordés afin d'expliquer les mécanismes sous-jacents aux représentations du corps. Le but de cette sous-section est de présenter différents tests qui évaluent les représentations du corps. Toutefois, faire un état des lieux de l'ensemble des tâches et questionnaires serait trop ambitieux et non pertinent dans le cadre de cette thèse. Ainsi, seulement les évaluations des représentations du corps en lien direct avec les objectifs de cette thèse seront abordées, à savoir l'évaluation de la kinesthésie, de la perception subjective du corps et l'évaluation implicite des représentations du corps.

Évaluation de la kinesthésie

Fortier et Basset (2012) font une revue détaillée des différents protocoles comportementaux évaluant la kinesthésie et montrent qu'elle est majoritairement évaluée au niveau des membres supérieurs, sans indice visuel. Premièrement, la kinesthésie peut être évaluée en mesurant le seuil de détection d'un mouvement, qui correspond à la capacité à détecter un mouvement passif d'une articulation à des vitesses lentes de déplacement comprises entre 0.5 et 2 degrés par seconde. Deuxièmement, afin d'évaluer l'acuité proprioceptive, les participants reportent la direction d'un mouvement qui leur a été imposé. Il existe différents paradigmes pour mesurer cette acuité : le positionnement passif ou actif dans une position gravitaire ou antigravitaire. Le positionnement passif consiste à déplacer passivement le membre du participant dans une position cible, alors que dans le positionnement actif le participant se déplace activement vers une cible. Dans les deux situations, afin d'évaluer la kinesthésie, le participant doit reproduire la position de mémoire après être revenu dans une

position neutre ou reproduire la position avec le membre controlatéral (tâche d'appariement) (Fortier and Basset, 2012). L'avantage d'utiliser une position antigravitaire dans l'évaluation de la kinesthésie est que le test ne demande aucun effort et ne risque pas d'engendrer de la fatigue tout au long de la tâche (Fortier and Basset, 2012), la fatigue étant connue pour avoir un impact sur la kinesthésie (Proske and Gandevia, 2009). Comme souligné par Dukelow et collaborateurs (2010), dans la pratique clinique les outils évaluant la kinesthésie ont de faibles qualités psychométriques. À cet effet, une tâche d'appariement (avec positionnement passif et reproduction active avec le membre controlatéral) a été créée par l'équipe de Scott permettant d'évaluer le sens de la position des membres supérieurs de manière antigravitaire (Scott and Brown, 2013) avec des bonnes qualités psychométriques (coefficient de corrélation intra-classe = 0.86 (Dukelow et al., 2010)).

Il est important de souligner que peu d'études ont cherché à évaluer les représentations du corps pendant un mouvement actif. En effet, la kinesthésie est majoritairement étudiée au repos ou lors de mouvements passifs (Fortier and Basset, 2012). Une tâche en réalité virtuelle a été développée afin de répondre à ce problème grâce à un miroir virtuel évaluant le sens du mouvement de la flexion du tronc (Roosink et al., 2015a, 2015b). Le participant est face à un écran où est projeté un avatar qui lui renvoie une rétroaction visuelle en temps réel sur son mouvement. Il est possible de modifier l'amplitude et la vitesse du mouvement du tronc de l'avatar grâce à ce système. Le participant doit rapporter si le mouvement de l'avatar était plus petit ou plus grand que son propre mouvement. Ce dispositif évalue si les participants surestiment ou sous-estiment leur mouvement, et évalue les capacités de discrimination entre différents mouvements présentés sur l'écran.

Perception subjective du corps

Il est impossible de faire une revue complète des différents tests évaluant la perception subjective. En effet, les tests sont généralement construits pour une condition en particulier (par exemple anorexie mentale, cancer, douleur chronique, etc.). Par ailleurs, le matériel de ces tests est extrêmement varié. Certains tests utilisent des images pour évaluer la perception de la taille et de la forme du corps (Peltz et al., 2011; Stewart et al., 2009). Ces tests consistent à présenter plusieurs images (du corps entier ou d'un membre en particulier) et le participant évalue si l'image présentée est plus grosse ou plus petite que la perception de son corps ou de son membre (Moseley, 2005; Peltz et al., 2011; Stewart et al., 2009). D'autres tests consistent à dessiner, à la main ou sur ordinateur, la manière dont le corps ou une partie spécifique du corps est perçu (taille, forme, couleur,

etc.) (Freeman et al., 1984; Turton et al., 2013). Enfin, les questionnaires sont largement utilisés et très diversifiés. Certains sont spécifiques à une condition en particulier (Cooper et al., 1987; Hopwood et al., 2001; Lewis and McCabe, 2010) alors que d'autres sont plus généraux. Par exemple, dans le questionnaire *Cardiff Anomalous Perception Scale*, la perception du corps est une sous-échelle parmi d'autres évaluant la perception au sens général du terme (Bell et al., 2006).

Évaluation implicite des représentations du corps

Parsons suggère que la réalisation d'une tâche de jugement de latéralité dépend du schéma corporel, qui se définit comme étant « les représentations sensorimotrices du corps qui guident les actions » (traduction libre de (de Vignemont, 2010)). Afin de juger la latéralité d'une main présentée en photographie, il est nécessaire d'imaginer le mouvement avec sa propre main afin d'atteindre la posture présentée sur l'image (Parsons, 1987). Plus la posture de la main présentée est différente de la posture de la main réelle du participant, plus les temps de réaction pour juger la latéralité sont longs. Ces temps de réaction sont similaires lorsqu'il est demandé explicitement au participant d'imaginer atteindre la position imagée avec sa main (Parsons, 1994).

1.3.5. Conclusion

Les informations motrices et sensorielles sont constamment intégrées afin d'actualiser les représentations du corps. Cette intégration sensorimotrice fournit également un cadre de référence au contrôle moteur. Ainsi, représentations du corps et contrôle moteur sont intimement reliés. Il est important de noter que les représentations du corps ne dépendent pas seulement d'une intégration sensorimotrice dynamique mais sont également influencées par les connaissances antérieures propres à chaque individu concernant leur corps. Ainsi, les représentations du corps sont un phénomène complexe, multifactoriel et dépendent d'un large réseau cérébral. Elles ont la particularité d'être à la fois robustes (par exemple la sensation de membre fantôme suite à une amputation) et également malléables (par exemple les illusions kinesthésiques induites avec grande facilité). Dans les sections suivantes, nous verrons que l'aspect malléable des représentations du corps est particulièrement vrai en présence de douleur.

1.4. Le phénomène de la douleur

Depuis 1979, la douleur est communément définie par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes » (IASP, 1979). Bien que cette définition souligne la composante multidimensionnelle et subjective de la douleur, plusieurs limitations ont été soulevées. Seulement les dimensions sensorielles et émotionnelles sont décrites, et les composantes cognitives, sociales et comportementales de la douleur ne sont pas prises en compte (Cohen et al., 2018). De plus, évoquer seulement les dimensions sensorielles et émotionnelles pourrait amener à interpréter la douleur comme étant une dualité entre ce qui existe dans le corps et ce qui existe dans l'esprit, risquant ainsi de perpétuer l'idée d'une douleur réelle et d'une douleur d'origine psychogénique (Cohen et al., 2018).

Les fonctions de la douleur sont primordiales pour maintenir l'intégrité du corps (Melzack and Katz, 2013). En effet, la douleur signale une blessure ou la présence d'une maladie, ce qui permet au corps de répondre et de générer une grande variété de comportements afin de stopper la cause de la douleur. De plus, les mémoires des douleurs passées sont utilisées pour éviter les situations potentiellement dangereuses. Enfin, après une blessure ou maladie grave, la douleur force le corps à se reposer afin de lui permettre de récupérer rapidement (Melzack and Katz, 2013). En revanche, la douleur chronique n'a clairement aucun but de protéger l'individu d'une blessure physique ou d'une maladie, et les causes qui amènent à la chronicisation de la douleur sont encore mal connues.

Cette section sera organisée en trois sous-sections. Dans la première sous-section, les différentes composantes de la douleur seront détaillées. Ensuite, la deuxième sous-section définira et distinguera les notions de douleur clinique et douleur expérimentale. Enfin, les changements neurophysiologiques associés à la douleur clinique ainsi que deux conditions de douleur chronique (douleurs fantômes et SDRC) seront détaillés dans la troisième sous-section.

1.4.1. Composantes de la douleur

Dans le modèle circulaire de la douleur (Marchand, 2009), quatre composantes sont identifiées et sont indépendantes les unes des autres tout en pouvant interagir: la composante nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et cognitivo-comportementale (Marchand, 2009).

Premièrement, la nociception se définit comme « l'activité chimio-électrique de récepteurs et de fibres nerveuses provoquée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme » (Marchand, 2009). Les nocicepteurs (récepteurs de la nociception) sont caractérisés par un seuil de réponse plus élevé que les autres récepteurs non-nociceptifs, et par leur fréquence de décharge linéairement et positivement liée à la douleur perçue (Torebjörk et al., 1984). Ces nocicepteurs sont reliés à deux types de fibres afférentes qui permettent d'expliquer le phénomène de double douleur: les fibres A δ et les fibres C. En effet, les fibres A δ sont plus rapides que les fibres C et sont responsables d'une douleur localisée et rapide (de type piquûre) alors que les fibres C sont associées à une douleur lente et diffuse (de type brûlure). Les fibres A δ et les fibres C sont intégrées dans les racines postérieures de la moelle épinière, puis intégrées dans le cortex via le thalamus grâce aux voies spinothalamiques médiane et latérale. Deuxièmement, la composante sensori-discriminative de la douleur réfère à la qualité, à l'intensité et aux caractéristiques spatio-temporelles de la sensation de douleur (Marchand, 2009). Cette composante repose principalement sur le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (pour une méta-analyse : (Apkarian et al., 2005)). Troisièmement, la composante motivo-affective de la douleur réfère à la valence négative attribuée à la douleur (composante désagréable) et à son aspect aversif (Marchand, 2009; Rainville et al., 1999). Elle repose majoritairement sur le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire, deux régions du système limbique (Apkarian et al., 2005). Quatrièmement, la composante cognitivo-comportementale réfère à la signification et l'interprétation que porte un individu sur son expérience de douleur (composante cognitive) et aux comportements que l'individu met en place en interaction avec la douleur (Marchand, 2009). Cette composante repose principalement sur les aires préfrontales, motrices et l'amygdale (Apkarian et al., 2005).

Le modèle circulaire de la douleur (Marchand, 2009) est pertinent dans le cadre de cette thèse. En effet, les différentes composantes de la douleur sont interreliées mais peuvent aussi être considérées indépendamment des unes des autres. Par exemple, il est intéressant de souligner que la composante nociceptive n'est ni nécessaire ni suffisante pour expliquer le phénomène de douleur, ce qui est particulièrement vrai en présence de douleur chronique sans cause physiologique apparente.

Il est important de noter que l'approche classique de la « matrice de la douleur » est de plus en plus contestée. En effet, l'intensité de la douleur est souvent dissociable du niveau d'activation de la matrice de la douleur, les réponses de cette matrice sont fortement influencées par le contexte dans lequel la stimulation nociceptive survient et des stimulations non-nociceptives peuvent générer des réponses corticales similaires aux régions de la matrice de la douleur (Legrain et al., 2011).

1.4.2. La douleur clinique et la douleur expérimentale

Dans la littérature scientifique du domaine de la douleur, les études expérimentales portent sur la douleur clinique et la douleur induite expérimentalement. Ces deux types de douleur présentent leurs propres avantages et inconvénients.

La douleur clinique

Il existe plusieurs façons de catégoriser la douleur clinique au-delà de la pathologie. D'une part, il est largement accepté que la douleur aiguë et la douleur chronique sont deux phénomènes distincts. La douleur aiguë se définit comme une forme transitoire de douleur étroitement associée à un stimulus nociceptif (Kuner and Flor, 2017). En revanche, la douleur chronique est une douleur qui persiste dans le temps, et dans la plupart des cas qui se maintient au-delà de la période de guérison de pathologie initiale (Kuner and Flor, 2017; Turk et al., 2011). La douleur est généralement définie comme aiguë entre 0 et 1 mois, subaiguë entre 1 et 3 mois et chronique au-delà de 3 mois ou 6 mois (Reichling and Levine, 2010). D'autre part, la douleur peut être catégorisée selon le fait qu'elle soit neuropathique ou musculo-squelettique. La douleur neuropathique est définie comme une douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel (Cohen and Mao, 2014). Dans la douleur neuropathique, la composante nociceptive n'est pas présente, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de conversion d'un stimulus nociceptif en un message électrique transmis au système nerveux (Cohen and Mao, 2014). Selon une revue systématique de données épidémiologiques, la prévalence de la douleur neuropathique est estimée entre 6.9 et 10 % de la population générale (Van Hecke et al., 2014). En revanche, les douleurs musculo-squelettiques, qui affectent le système musculo-squelettique (par exemple les muscles, tendons,

ligaments, etc.), sont beaucoup plus fréquentes et estimées à environ 30% de la population générale (Bergman et al., 2001).

En clinique, il y a souvent une discordance entre la plainte de douleur et la sévérité de la condition pathologique (Mao, 2009). En effet, la douleur clinique est associée à de multiples facteurs ayant un impact sur la perception douloureuse. Par exemple, la douleur chronique est souvent associée à des problèmes psychiatriques, tels que des troubles de l'humeur et de l'anxiété (McWilliams et al., 2003). La présence de symptômes dépressifs et anxieux est associée à des douleurs plus intenses et plus incapacitantes (De Heer et al., 2014). La kinésiophobie, définie comme la peur du mouvement, est également associée à des douleurs plus sévères et plus incapacitantes chez les personnes ayant un SDRC et souffrant de fibromyalgie (Bean et al., 2015; Nijs et al., 2013). De plus, des facteurs génétiques ont également un impact sur la douleur, tel que le sexe, où les femmes par exemple sont plus à risque de développer des douleurs chroniques que les hommes (Fillingim et al., 2009). Enfin, des facteurs personnels (e.g. les expériences passées), les ressources environnementales et socio-économiques influencent également la perception de douleur (Turk et al., 2011).

Dans la recherche expérimentale, la composante multidimensionnelle et plurifactorielle de la douleur clinique induit plusieurs biais méthodologiques qui peuvent avoir un impact néfaste sur les mesures d'intérêt. Par exemple, les facteurs psychologiques, des facteurs génétiques, le niveau d'éducation, les conséquences sociales de la douleur, les conséquences socioéconomiques et les activités fonctionnelles peuvent influencer l'expérience générale de douleur (Olesen et al., 2012). Les douleurs induites expérimentalement chez des participants en santé offrent des perspectives intéressantes afin d'isoler le rôle spécifique de la douleur.

La douleur expérimentale

Le concept de base de la douleur expérimentale est de pouvoir contrôler le stimulus nociceptif au niveau de la localisation (identique d'un participant à un autre), l'intensité (par exemple fixer une intensité minimale de douleur induite), la durée et la fréquence. Le niveau de douleur ressentie entre différents individus peut être variable, bien que pour un même individu le niveau de douleur soit reproductible avec une même modalité de douleur expérimentale (Olesen et al., 2012) Il existe une grande variété de modalités pour induire une douleur expérimentale (stimulation électrique, thermique, mécanique ou chimique). Celles-ci peuvent être appliquées de manière tonique ou phasique afin de reproduire différents types de douleur clinique (pour une revue voir :

(Olesen et al., 2012)). La capsaïcine est l'une des modalités de douleur expérimentale les plus utilisées en recherche afin d'induire une hyperalgésie et une allodynie par injection ou par une application directe sur la peau (Olesen et al., 2012). La capsaïcine est la composante active du piment fort et provoque une douleur de type brûlure en activant principalement les fibres C (Caterina et al., 1997; Lynn, 1990). Cette modalité de douleur expérimentale a été développée afin de générer une douleur semblable aux douleurs neuropathiques de type hyperalgésique et allodynique, qui est stable, de longue durée (douleur tonique qui peut durer jusqu'à quelques heures) et reproductible (Olesen et al., 2012).

Un des désavantages des douleurs aiguës induites expérimentalement est que seulement les composantes nociceptive, sensori-discriminative et cognitivo-comportementale de la douleur sont prises en compte. Les participants sont informés du début et de la fin de la douleur et que celle-ci est non dangereuse pour l'organisme. Ainsi, la composante motivo-affective n'est pas prise en compte, alors que dans la douleur chronique ce sont des facteurs importants qui modulent la perception douloureuse (Turk et al., 2011). De plus, la douleur induite expérimentalement chez l'humain ne dure généralement que quelques heures au maximum et ne permet donc pas de modéliser les douleurs chroniques (Olesen et al., 2012).

1.4.3. La douleur chronique et chronicisation de la douleur

La douleur chronique n'est pas une simple extension temporelle de la douleur aiguë mais implique des mécanismes neurophysiologiques différents de la douleur aiguë (Kuner and Flor, 2017; Reichling and Levine, 2010). La transition de la douleur aiguë à la douleur chronique s'explique notamment par un phénomène de sensibilisation centrale et de neuroplasticité. Il a été suggéré que certaines douleurs chroniques, telles que les douleurs fantômes suite à une amputation et le SDRC, soient d'origine centrale et la résultante d'une neuroplasticité maladaptative.

Sensibilisation centrale et neuroplasticité

D'un point de vue neurophysiologique, la sensibilisation centrale est connue pour être l'une des variables qui contribuent de manière importante dans la transition de la douleur aiguë à chronique dans les douleurs de types

musculo-squelettiques et neuropathiques (Noel et al., 2015; Woolf, 2012). La sensibilisation centrale se définit comme « une amplification du signal nerveux au sein du système nerveux central qui provoque une hypersensibilité à la douleur » (traduction libre de (Woolf, 2012)). Ce phénomène de sensibilisation centrale est principalement dû à une altération de l'excitabilité membranaire, une réduction de l'inhibition et une augmentation de l'efficacité synaptique des voies nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Kuner and Flor, 2017; Latremoliere and Woolf, 2009). Au niveau supraspinal, les systèmes endogènes de contrôle de la douleur sont déficitaires dans certaines conditions de douleur chronique et contribueraient au maintien de la douleur (Woolf, 2012), telle que la fibromyalgie (pour une revue systématique sur la fibromyalgie voir : (O'Brien et al., 2018)). Au niveau cérébral, la sensibilisation centrale implique à la fois une augmentation de l'activité des aires impliquées dans la douleur aiguë (par exemple l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal) et d'autres régions non impliquées dans la douleur aiguë (par exemple, le cortex pariétal associatif, le cortex préfrontal dorsolatéral) (Nijs et al., 2011). Plusieurs études montrent que le système limbique joue un rôle important dans la transition vers la chronicité, notamment dans les douleurs musculo-squelettiques, suggérant le rôle important des émotions et de la mémoire dans la transition vers la douleur chronique (Apkarian et al., 2013; Mansour et al., 2014). Toutefois, il a été montré que l'activation cérébrale en lien avec la douleur est spécifique à une condition de douleur chronique (Apkarian et al., 2011; Baliki et al., 2011).

Dans le processus de sensibilisation centrale se produit un phénomène de neuroplasticité. La neuroplasticité se définit comme une capacité du système nerveux à se modifier selon différents événements internes et externes, et comprend à la fois des changements structuraux et fonctionnels (Kuner and Flor, 2017; Pascual-Leone et al., 2005). Cette neuroplasticité s'observe par exemple au niveau des cartes sensorimotrices. Ramachandran et Ramachandran ont été parmi les premiers à faire l'hypothèse d'une réorganisation corticale faisant suite à une amputation sur la base des sensations référées rapportées par les individus avec amputation de l'extrémité du membre supérieur (Ramachandran et al., 1992). Lorsque les participants sont stimulés au niveau du visage, des sensations au niveau du membre fantôme peuvent être évoquées et sont concordantes avec la nature de la stimulation tactile (par exemple un stimulus chaud ou douloureux renvoie une perception de chaleur ou de douleur au niveau du membre fantôme) (Ramachandran et al., 1992). Des études en magnétoencéphalographie ont confirmé l'hypothèse d'une réorganisation corticale et montré une invasion des cartes sensorielles et motrices de la bouche sur celles de la main chez les personnes amputées de la main (Elbert et al., 1994; Yang et al., 1994). Il est toutefois important de noter que cette réorganisation des cartes sensorimotrices n'a pas été répliquée dans des études récentes en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Kikkert et al., 2018;

Makin et al., 2015). Flor et collaborateurs ont été les premiers à démontrer que la douleur explique davantage les réorganisations des cartes sensorielles plutôt que les sensations référées, introduisant ainsi la notion de plasticité maladaptative (Flor et al., 1995). Au niveau du cortex moteur, la réorganisation corticale est également positivement associée avec l'intensité de douleur (Lotze et al., 2001). Ainsi, la douleur chez les personnes souffrant de douleurs fantômes serait d'origine centrale et en lien étroit avec une malléabilité des représentations du corps au niveau des cartes sensorimotrices. Cette théorie se base principalement sur des analyses corrélationnelles qui ne permettent pas d'établir de relations causales entre la plasticité maladaptative et la douleur (Makin et al., 2015). De plus, certaines études n'ont pas mis en évidence d'association entre l'intensité de la douleur et la réorganisation des cartes sensorimotrices (Kikkert et al., 2018; Maeda et al., 2014; Makin et al., 2015).

Bien que la théorie centrale de la douleur soit controversée (Kikkert et al., 2018; Maeda et al., 2014; Makin et al., 2015), celle-ci reste encore populaire dans la littérature et fut étendue à d'autres types de douleur chronique où le membre est toujours présent. Par exemple, le SDRC est associé à une réorganisation des aires sensorimotrices. Par exemple, les cartes somatosensorielles du bras douloureux chez les personnes souffrant d'un SDRC sont plus petites et déviées vers la région de la lèvre comparativement au membre non douloureux et à des participants contrôles (pour une revue systématique et méta-analyse (Di Pietro et al., 2013)), et positivement reliée à la sévérité de la douleur (Maihöfner et al., 2003). De plus, une réorganisation des aires motrices du membre douloureux est également observée et positivement associée avec l'étendue des altérations motrices (Maihöfner et al., 2007). Il est intéressant de noter que cette réorganisation tend à se normaliser lorsque la douleur liée au SDRC est significativement réduite un an plus tard (Maihöfner et al., 2007). Ainsi, les douleurs fantômes et le SDRC seraient deux conditions d'origine centrale qui présentent une réorganisation des cartes sensorimotrices.

Exemple de conditions de douleur chronique

Les douleurs fantômes après amputation. La majeure partie des individus ayant subi une amputation souffre de douleur au niveau du membre fantôme (Flor, 2002). Ces douleurs sont de types neuropathiques puisqu'il est communément assumé que ces douleurs sont d'origine centrale (Flor, 2002; Flor et al., 1995). La description et la localisation de la douleur post-amputation du membre fantôme sont souvent similaires à ce qui est rapporté

avant l'amputation. Toutefois, plus la douleur se chronicise, plus elle diffère de la douleur préamputation (Jensen et al., 1985). Il est important de noter que les douleurs fantômes ne sont pas un simple souvenir de la douleur vécue pré-amputation, les personnes avec douleurs fantômes rapportent la sensation d'une douleur « réelle », « saisissante », qu'ils sont capables de décrire de manière très détaillée tant au niveau de la localisation que de sa qualité (par exemple brûlure, crampe, coup de couteau, etc.) (Katz and Melzack, 1990). Les facteurs qui corrélient avec le développement des douleurs fantômes incluent une douleur persistante plus d'un mois avant l'amputation, les douleurs post-chirurgicales et des facteurs psychologiques tels que l'anxiété (Henry et al., 2011; Jensen et al., 1985).

Le syndrome de douleur régionale complexe. Le SDRC est une condition de douleur chronique neuropathique caractérisée par une douleur intense et disproportionnée par rapport au traumatisme d'origine (en durée, en intensité et ne se limitant pas à un territoire nerveux) qui s'accompagne de dysfonctions du système nerveux autonome et d'altérations sensorimotrices (Harden et al., 2007). Le SDRC affecte principalement les membres distaux (Borchers and Gershwin, 2014). De nombreux termes décrivent cette condition (par exemple algodystrophie, dystrophie sympathique réflexe, etc.), mais le terme SDRC est la terminologie communément acceptée (Rockett, 2014). Selon les critères cliniques de Budapest (Harden et al., 2007, 2010), les conditions suivantes sont requises pour le diagnostic :

- 1) une douleur continue et disproportionnée par rapport à un éventuel évènement déclenchant;
- 2) Les personnes doivent signaler au moins un symptôme dans trois des quatre catégories suivantes :
 - (a) des troubles sensoriels tels que la présence d'allodynie ou d'hyperalgésie,
 - (b) des troubles vasomoteurs tels qu'une asymétrie au niveau de la température et/ou de la couleur de la peau,
 - (c) la présence d'œdème et/ou une asymétrie au niveau de la sudation du membre,
 - (d) des troubles moteurs ou trophiques : diminution de l'amplitude des mouvements et/ou dysfonctions motrices (faiblesse musculaire, tremblements, dystonie) et/ou des changements trophiques (ongles, peau, pilosité);

3) À l'examen clinique, les personnes doivent présenter au moins un symptôme dans deux des quatre catégories suivantes :

(a) des troubles sensoriels tels que la présence d'allodynie ou d'hyperalgésie,

(b) des troubles vasomoteurs tels qu'une asymétrie au niveau de la température et/ou de la couleur de la peau,

(c) la présence d'œdème et/ou une asymétrie au niveau de la sudation du membre,

(d) des troubles moteurs ou trophiques : diminution de l'amplitude des mouvements et/ou dysfonctions motrices (faiblesse musculaire, tremblements, dystonie) et/ou des changements trophiques (ongles, peau, pilosité);

4) Il n'y a pas d'autres diagnostics qui permettent d'expliquer d'une meilleure façon les signes et les symptômes.

Il existe trois sous-catégories de SDRC (Harden et al., 2007). Les SDRC de type II apparaissent suite à une lésion nerveuse alors qu'aucune lésion n'est détectée pour les SDRC de type I. Toutefois, ces deux catégories n'ont pas de réelle utilité clinique puisque le tableau est similaire entre le type I et le type II (Harden et al., 2007). La troisième catégorie, les SDRC de type NOS (en anglais « *not otherwise specified* »), ne remplissent pas l'ensemble des critères diagnostiques présentés ci-dessus mais les symptômes ne peuvent être expliqués par une autre pathologie (Harden et al., 2007). L'incidence du SDRC est estimée à environ 20/100 000 et touche environ trois à quatre fois plus de femmes que d'hommes. La plupart des cas de SDRC sont la conséquence d'un traumatisme tel qu'une fracture (45%), une blessure ligamentaire (18%) ou une chirurgie (12%) (de Mos et al., 2007). Le pronostic du SDRC diffère selon les études, variant de 74% de récupération complète suivant la première année du diagnostic à 64% des personnes atteintes d'un SDRC qui remplissent encore les critères diagnostique plus de cinq ans après le diagnostic (De Mos et al., 2009).

L'origine du SDRC est encore très mal connue. Du fait du caractère disproportionné de la douleur, il est souvent considéré que le SDRC est d'origine psychogénique, ou que des facteurs psychologiques puissent contribuer à son maintien (Borchers and Gershwin, 2014). Toutefois, une revue systématique de données longitudinales a montré que des facteurs psychologiques, tels que l'anxiété et la dépression, ne contribuaient pas au

développement et au maintien du SDRC (Beerthuisen et al., 2009). De plus, une étude prospective multicentrique regroupant plus de 500 participants n'a pas pu mettre en évidence de facteurs psychologiques, médicaux ou démographiques permettant de prédire le SDRC (Beerthuisen et al., 2011).

1.4.5. Conclusion

Le phénomène de la douleur est le fruit d'une interaction entre des composantes nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et cognitivo-comportementale. Cet aspect multidimensionnel de la douleur induit des biais lors d'études expérimentales avec des populations cliniques. L'utilisation de douleur induite expérimentalement chez des individus en santé permet de contrôler une partie de ces biais. Toutefois, la douleur expérimentale chez l'humain n'offre pas de possibilités de modéliser des douleurs de type chronique. La douleur chronique est un phénomène distinct de la douleur aiguë où de nombreux changements neurophysiologiques sont observés. Par exemple, une plasticité maladaptative se met en place au niveau des cartes sensorimotrices et corrèle positivement avec le niveau de douleur chez des personnes souffrant de douleurs fantômes suite à une amputation et chez des individus ayant un SDRC. Selon certains auteurs, cette plasticité maladaptative serait à l'origine de douleurs chroniques neuropathiques sans explication claire. Dans la prochaine section sera détaillée une hypothèse formulée par Harris, en 1999, qui a suggéré que la douleur serait la conséquence d'une discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement.

1.5. Le conflit sensorimoteur : à l'intersection entre représentations du corps, contrôle moteur et douleur.

La présence d'une discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement pourrait contribuer au maintien de la douleur chronique dans certaines pathologies où la douleur n'a pas d'origine claire, ou est disproportionnée par rapport à l'évènement initial, telles que les douleurs fantômes, le SDRC ou la fibromyalgie (Harris, 1999; McCabe et al., 2000, 2009). La présence d'un conflit sensorimoteur chez les personnes souffrant de douleur chronique s'expliquerait à la fois par une altération des représentations du corps et du contrôle moteur. Ainsi, cette section sera divisée en trois sous-sections. Tout d'abord, l'origine de la théorie du conflit sensorimoteur, les arguments en faveur de cette théorie ainsi que les limites actuelles seront détaillés. La deuxième sous-section présentera les différents types d'altérations des représentations du corps en présence de douleur (altération de la perception sensorielle, de la perception subjective du corps, du schéma corporel et de la kinesthésie). Pour terminer, les altérations motrices en lien avec la douleur seront succinctement décrites en troisième sous-section.

1.5.1. Conflit sensorimoteur et douleur

Origine de la théorie

En 1999, Harris suggère qu'une discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement (définie comme un conflit sensorimoteur) puisse provoquer une sensation de douleur, et soit à l'origine de certaines douleurs chroniques d'origine corticale (Harris, 1999). Cette douleur aurait une origine similaire à la sensation de nausée dans le mal de transport qui est issue d'un conflit entre les informations proprioceptives, vestibulaires et visuelles (Harris, 1999). Afin d'illustrer cette théorie du conflit sensorimoteur, les douleurs fantômes suite à une amputation sont les plus faciles à comprendre. Alors qu'il est toujours possible d'envoyer des efférences motrices vers le membre absent, la rétroaction sensorielle est extrêmement limitée. Une situation de conflit qui ne peut être résolue est alors détectée par le système nerveux central et résulte en une sensation de douleur, la douleur agissant comme un signal d'alarme (Harris, 1999). Cette théorie du conflit sensorimoteur serait une des causes possibles de la douleur dans d'autres conditions de douleur chronique où le membre est toujours présent et où la douleur apparaît sans explications claires, comme la fibromyalgie et le

SDRC (Harris, 1999; McCabe et al., 2000, 2009). Dans ces pathologies, une altération des représentations du corps et du contrôle moteur pourrait expliquer la présence d'un conflit sensorimoteur (Harris, 1999; McCabe et al., 2000, 2009). Par exemple, il existerait une discordance entre l'intention d'ouvrir la main et le mouvement limité tel qu'il est effectivement réalisé (McCabe et al., 2009). De plus, une altération de la perception de la position du membre douloureux pourrait créer un conflit entre le mouvement effectivement réalisé et le mouvement tel qu'il est perçu (Harris, 1999). Deux types d'arguments ont été mis en avant afin d'appuyer cette théorie : des arguments cliniques et des arguments expérimentaux.

Arguments cliniques : la thérapie miroir et dérivées en réalité virtuelle

La thérapie miroir, introduite dans les années 1990 (Ramachandran and Rogers-Ramachandran, 1996), vise à atténuer le conflit sensorimoteur en restaurant la congruence entre les efférences motrices et la rétroaction visuelle du mouvement (pour des revues voir (McCabe, 2011; Ramachandran and Altschuler, 2009)). Pour cela, il est demandé à la personne d'envoyer une commande motrice similaire au membre douloureux et au membre sain controlatéral, tout en regardant le reflet du membre sain à travers un miroir, diminuant ainsi la situation de conflit sensorimoteur. Cette thérapie a été démontrée efficace pour diminuer les symptômes de douleurs chez des individus avec des douleurs fantômes suite à une amputation et une avulsion de plexus brachial (Chan et al., 2007) et chez des individus souffrant d'un SDRC (Cacchio et al., 2009). Toutefois, la thérapie miroir présente plusieurs limites dans la pratique clinique. En effet, elle est utilisable seulement pour des populations cliniques ayant des douleurs unilatérales au niveau des membres supérieurs ou inférieurs et nécessite l'utilisation du membre sain controlatéral. La réalité virtuelle offre de nouvelles avenues thérapeutiques afin de transférer la thérapie miroir à d'autres types de douleur chronique, telles que les douleurs neuropathiques suite à une lésion médullaire (Moseley, 2007).

Arguments expérimentaux

À l'inverse de la thérapie miroir, lorsqu'un conflit est expérimentalement créé entre l'intention motrice et la rétroaction visuelle du mouvement, une augmentation transitoire des symptômes de douleur associée à d'autres perturbations sensorielles est observée dans diverses populations souffrant de douleur chronique (Cohen et al.,

2010; Daenen et al., 2010, 2012b; Kooning et al., 2016; McCabe et al., 2007; Roussel et al., 2015). Ces perturbations sensorielles sont caractérisées par l'impression d'avoir un membre plus chaud ou plus froid, plus lourd ou plus léger, d'avoir l'impression d'avoir un membre manquant ou supplémentaire, des sensations étranges et/ou bizarres, une sensation de nausée, des fourmillements, etc. (Cohen et al., 2010; Daenen et al., 2010, 2012b; Kooning et al., 2016; McCabe et al., 2007; Roussel et al., 2015). Il est intéressant de noter que les perturbations induites par le conflit sont fortement similaires aux symptômes spontanément décrits par les personnes souffrant de douleur chronique (McCabe et al., 2007). La majorité des études utilisent un miroir positionné dans le plan sagittal (comme dans la thérapie miroir) et il est demandé aux participants de faire des mouvements en phase (rétroaction visuelle congruente) ou en antiphase (rétroaction visuelle non congruente), cette dernière condition générant un conflit sensorimoteur (pour une revue systématique et méta-analyse voir (Don et al., 2016)).

McCabe et collaborateurs ont été les premiers à mettre en évidence qu'un conflit sensorimoteur induisait des perturbations sensorielles, incluant une augmentation de douleur, chez des personnes souffrant de fibromyalgie (McCabe et al., 2007). La fibromyalgie est un trouble musculo-squelettique fréquent qui affecte 2 à 8% de la population générale (Clauw, 2014). Les symptômes se manifestent par une douleur diffuse et continue dans les muscles, les tendons et les ligaments, qui est associée à des difficultés de sommeil, une fatigabilité physique et cognitive (Wolfe et al., 2010). En présence d'un conflit sensorimoteur, la majorité des participants souffrant de fibromyalgie rapportent des perturbations sensorielles. Toutefois, les auteurs ont montré que cette augmentation était similaire en condition de rétroaction visuelle congruente (McCabe et al., 2007). Chez des participants contrôles en santé, le conflit sensorimoteur génère significativement plus de perturbations sensorielles comparativement à une condition de congruence visuelle (McCabe et al., 2005, 2007), mais de manière moins fréquente et moins importante que les personnes avec fibromyalgie (McCabe et al., 2007). Ainsi, les auteurs suggèrent qu'un conflit sensorimoteur est déjà présent chez les individus avec fibromyalgie et qu'une simple manipulation visuelle (congruente ou non congruente) suffirait à générer des perturbations sensorielles, suggérant un seuil de détection de conflit sensorimoteur relativement bas, comparativement à des personnes sans douleur (McCabe et al., 2007). Daenen et collaborateurs ont montré que 55% des individus présentant des plaintes de douleurs de type musculo-squelettique rapportent des perturbations sensorielles suite à un conflit sensorimoteur, comparativement à 15% en condition de congruence (Daenen et al., 2012b). Similairement à ce qui a été observé par McCabe et collaborateurs (McCabe et al., 2007), les perturbations sensorielles étaient moins importantes dans le groupe contrôle qui ne présentait aucune douleur musculo-squelettique (Daenen et

al., 2012b). Les perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur ont été répliquées dans d'autres conditions de douleur chronique (pour une revue systématique voir (Don et al., 2016)). Ces résultats suggèrent que les perturbations sensorielles induites par le conflit sensorimoteur ne sont pas spécifiques à une pathologie en particulier, mais cette hypothèse n'a jamais été directement testée.

Chez des individus en santé sans douleur, le conflit sensorimoteur induit des perturbations sensorielles similaires (Daenen et al., 2012b; Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005), bien que l'étendue et l'intensité de ces perturbations soient moins importantes qu'en présence de douleur (Don et al., 2016). Le conflit induit parfois des sensations douloureuses chez des individus en santé, mais ces observations restent sporadiques (Don et al., 2016).

Limites de la théorie

Actuellement, il existe plusieurs limites théoriques et méthodologiques dans l'étude du conflit sensorimoteur. Premièrement, seulement les perturbations sensorielles induites par le conflit ont été étudiées. Comme détaillé dans la première section de l'introduction, la rétroaction sensorielle du mouvement est systématiquement comparée aux efférences motrices afin de se mouvoir de manière adaptée dans l'environnement. Étonnamment, les perturbations motrices accompagnant les perturbations sensorielles induites par le conflit sensorimoteur en présence de douleur n'ont jamais été évaluées, alors que la douleur est fréquemment associée à des altérations motrices (Hodges and Tucker, 2011). En revanche, les perturbations motrices induites par un conflit sensorimoteur ont été étudiées dans d'autres domaines afin de comprendre comment l'intégration des informations proprioceptives, visuelles et motrices influence le contrôle moteur (Holmes et al., 2004; Lajoie et al., 1992; Miall and Cole, 2007; Snijders et al., 2007). Deuxièmement, plusieurs types de perturbations sensorielles sont induites par le conflit sensorimoteur (en présence ou en absence de douleur) et certaines perturbations pourraient être plus liées au fait d'avoir préalablement de la douleur comparativement à des personnes en santé, notamment l'augmentation transitoire de douleur. Ce point est directement lié à la troisième limite de la théorie. En effet, plusieurs études n'ont pas pu mettre en évidence que le conflit sensorimoteur était la cause de la douleur. Deux méta-analyses ont montré que le conflit induisait des perturbations sensorielles chez des personnes en santé, mais ne causait pas spécifiquement de sensation douloureuse (Boesch et al., 2016; Don et al., 2016). Il a été suggéré que le conflit sensorimoteur serait davantage impliqué dans le maintien

de la douleur plutôt que dans l'origine de celle-ci du fait que 1) les individus avec douleur rapportent davantage de perturbations sensorielles que des participants sans douleur et 2) le conflit augmente les sensations de douleur dans les populations cliniques (Don et al., 2016). Enfin, les études s'intéressant à créer expérimentalement un conflit sensorimoteur sont systématiquement réalisées lors de mouvements actifs. Or, lors de mouvements actifs, il existe deux types de conflits, un conflit entre la vision et les efférences motrices (conflit visuomoteur) et un conflit entre la vision et la proprioception (conflit visuoproprioceptif).

1.5.2. Altération des représentations du corps en présence de douleur

La plus grande sensibilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur peut s'expliquer par une altération des représentations du corps en présence de douleur. En effet, diverses altérations ont été mises en évidence : au niveau de l'intégration et de la perception sensorielle, de la perception subjective du corps, du schéma corporel et de la kinesthésie.

Altération de l'intégration et de la perception sensorielle

L'intégration des informations sensorielles serait altérée en présence de douleur. Des personnes avec fibromyalgie sont plus sensibles aux effets de la *rubber hand illusion* en ce qui concerne le biais proprioceptif et le sentiment d'appartenance de la main en caoutchouc, comparativement à des participants contrôles en santé (Martínez et al., 2018). Les auteurs suggèrent que les représentations du corps sont plus malléables en présence de douleur, possiblement causée par une altération de l'intégration des informations sensorielles (Martínez et al., 2018). Toutefois, cet effet n'a pas été mis en évidence chez des personnes souffrant d'un SDRC (Reinersmann et al., 2013).

La perception tactile est souvent altérée en présence de douleur. Elle est évaluée grâce aux méthodes d'évaluation sensorielle quantitative. Ces méthodes non-invasives réfèrent à un ensemble de procédures qui évalue les réponses perceptuelles suite à une stimulation sensorielle systématique et quantifiable. Elles évaluent le système somatosensoriel du récepteur jusqu'au cerveau (Cruz-Almeida and Fillingim, 2014; Hansson et al., 2007). Dans le domaine de la douleur, l'acuité tactile est très souvent étudiée grâce aux tâches de discrimination

tactile en mesurant par exemple la distance à partir de laquelle deux stimulations tactiles sont perçues comme différentes (et non comme une seule stimulation) (Lotze and Moseley, 2007). Une augmentation de la distance (c.-à-d. de la discrimination tactile) reflète une diminution de l'acuité tactile. La discrimination tactile au niveau du moignon est plus élevée chez les personnes ayant des douleurs fantômes, comparativement à des personnes sans douleur fantôme, et positivement reliée à l'intensité de douleur et à l'étendue des réorganisations corticales (Lotze and Moseley, 2007). De même, chez des individus ayant un SDRC de type I, l'acuité tactile est plus faible du côté douloureux comparativement au côté non douloureux et corrèle positivement avec le rétrécissement de la représentation du membre douloureux au niveau de S1 (Maihöfner et al., 2003; Pleger et al., 2006). De plus, la baisse d'acuité tactile est liée à une altération de perception subjective de la zone douloureuse chez des personnes souffrant de lombalgie chronique, caractérisée par une difficulté à définir le contour de la zone douloureuse (Moseley, 2008).

Altération de la perception subjective du corps

Dans la littérature scientifique, de nombreuses observations cliniques et expérimentales montrent qu'en présence de douleur (aiguë et chronique) le membre douloureux est perçu comme différent de la réalité. L'exemple le plus parlant est le cas des douleurs fantômes suite à une amputation. Les individus rapportent des positions inconfortables du membre fantôme : poing serré, bras replié dans le dos, télescopage, etc. (Xerri, 2003). En présence de douleur aiguë et chronique, le membre est perçu comme plus gros, plus lourd, il est difficile d'en définir les contours et une déviation de la ligne subjective médiane du corps est observée (Bouffard et al., 2013; Gandevia and Phegan, 1999; Lotze and Moseley, 2007; Moseley, 2005; Peltz et al., 2011; Valenzuela-Moguillansky, 2012). Chez les personnes atteintes de douleur chronique, une désincarnation du membre douloureux ainsi qu'une diminution du sentiment d'agentivité sont observées, comme si le membre douloureux n'appartenait plus au corps et agissait hors de la volonté des personnes (Frettlöh et al., 2006; Galer and Jensen, 1999). Cette altération de la perception subjective du corps est davantage prononcée chez des personnes souffrant d'un SDRC de type I (Frettlöh et al., 2006). Les personnes ayant un SDRC rapportent des perceptions étranges à propos de leur membre, tel qu'un dégoût et un déni prononcé du membre associé à un fort désir d'amputation (malgré la connaissance que l'amputation engendrera une perte fonctionnelle et ne résoudra pas la douleur) (Lewis et al., 2007). Ces personnes ont beaucoup de difficulté à dessiner leur membre douloureux, due au fait qu'elles ont une grande difficulté à percevoir leur membre si elles ne le regardent pas

(pour un exemple voir Figure 1.3, (Lewis et al., 2007)). Il a été montré que ces altérations de la perception du corps sont positivement reliées à l'intensité de la douleur perçue (Lewis and Schweinhardt, 2012; Valenzuela-Moguillansky, 2012), à la durée depuis le diagnostic (Lewis and Schweinhardt, 2012) et à une anxiété plus importante (Michal et al., 2016). Sur la base d'entrevues semi-structurées (Lewis et al., 2007), Lewis et McCabe (Lewis and McCabe, 2010) ont élaboré un questionnaire permettant d'évaluer de manière plus standardisée les altérations de la perception du corps spécifiquement chez les personnes ayant un SDRC. Ces altérations de la perception subjective du corps sont souvent accompagnées d'une altération du schéma corporel et de la kinesthésie.

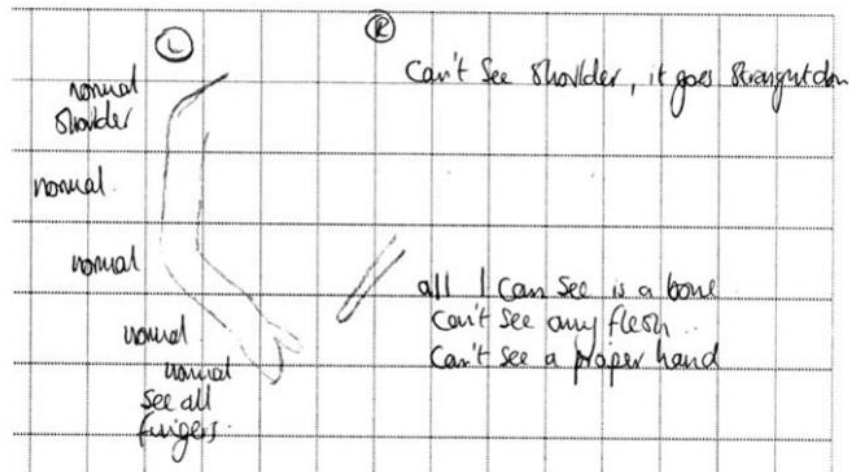


Figure 1-3 : Altération de la perception du corps chez des personnes souffrant d'un SDRC

(Figure de (Lewis et al., 2007)). Ce dessin a été réalisé par une personne ayant un SDRC au niveau du membre supérieur droit à qui il a été demandé de dessiner le bras gauche et droit comme ils sont perçus. Alors que la personne se représente normalement le côté gauche (non douloureux), il lui est impossible d'avoir une représentation au niveau du membre atteint (côté droit) et voit seulement un os, sans percevoir la chair.

Altération du schéma corporel et de la kinesthésie

Plusieurs études ont montré une altération du schéma corporel grâce aux tâches de jugement de latéralité dans diverses populations souffrant de douleur chronique (Magni et al., 2017; Moseley, 2004; Reinersmann et al., 2010; Schwoebel et al., 2001). Par exemple, il a été montré que les personnes ayant un SDRC de type I mettent plus de temps à reconnaître leur membre douloureux comparativement au membre non douloureux, et

comparativement à des contrôles en santé (Moseley, 2004; Reinersmann et al., 2010; Schwoebel et al., 2001). Cette altération du schéma corporel est positivement reliée à l'intensité de douleur et à la durée des symptômes de douleur (Moseley, 2004).

Dans l'étude des altérations de la kinesthésie en présence de douleur, le sens de la position a été fortement étudié comparativement au sens du mouvement (Tsay et al., 2015). De nombreuses études mettent en évidence une diminution de l'acuité proprioceptive ainsi qu'une plus grande variabilité comparativement au membre sain et/ou à des participants contrôles (pour une revue détaillée voir (Tsay et al., 2015)). De plus, les déficits sont davantage marqués lors d'un repositionnement passif que lors d'un repositionnement actif (Bank et al., 2013a). Une étude a mis en évidence une altération du sens du mouvement lors de mouvements actifs chez des personnes souffrant de lombalgies chroniques caractérisée par une surestimation des mouvements de flexion du tronc comparativement des à des contrôles en santé (Roosink et al., 2015a). Il est surprenant que peu d'études se soient intéressées à évaluer le sens du mouvement lors de mouvements actifs sachant que la douleur est très souvent associée à des changements moteurs (Hodges and Tucker, 2011).

1.5.3. Altération du contrôle moteur en présence de douleur

La douleur est souvent associée à d'importants changements au niveau du système moteur. Il n'est pas rare qu'en présence de douleur le comportement moteur d'une personne soit modifié de manière significative. Cet aspect est un réel enjeu en réadaptation. Les effets de la douleur sur le comportement moteur sont très variés et se manifestent par un changement au niveau de l'amplitude des réflexes, du niveau d'activité musculaire, de la production de force, de la cinématique du mouvement, des stratégies motrices pour réaliser une tâche, de l'activation des aires corticales, des voies corticales et des voies descendantes impliquées dans le système moteur (Bank et al., 2013b). Par exemple, la fibromyalgie est associée à une bradykinésie, à de légers tremblements et à une fatigue musculaire (Burgunder, 1998). Chez les personnes souffrant d'un SDRC, il est généralement observé une dystonie, des mouvements plus lents et moins fluides au niveau du membre douloureux (Schilder et al., 2012).

Récemment, Hodges et Tucker (2011) ont proposé un modèle qui explique les différents changements observés en présence douleur, du niveau micro (décharge des motoneurones) jusqu'au niveau macro (comportement de

l'ensemble du muscle). Selon les auteurs, la douleur cause une redistribution de l'activité au sein d'un muscle et entre les muscles (par exemple une inhibition des motoneurones des muscles fléchisseurs) amenant des changements biomécaniques (par exemple un changement de direction du mouvement). Les changements induits par la douleur se produisent à de multiples niveaux du système moteur (du cortex jusqu'au motoneurone) et peuvent agir de manière compétitive, complémentaire ou additive. Ces changements ont pour but de protéger l'organisme d'une future blessure et/ou de douleur à court terme. Toutefois, à long terme ces changements ne seraient plus adaptatifs et pourraient entraîner des conséquences néfastes (Hodges and Tucker, 2011).

1.5.4. Conclusion

Bien que la théorie initiale stipule que le conflit sensorimoteur soit à l'origine de certaines douleurs chroniques (Harris, 1999), le courant actuel de pensée propose que le conflit sensorimoteur soit davantage impliqué dans le maintien de ces douleurs (Don et al., 2016; McCabe et al., 2007). Les individus avec douleur seraient plus sensibles au conflit sensorimoteur en raison d'une altération des représentations du corps et du contrôle moteur. En effet, en présence de douleur, les représentations du corps sont plus malléables et cela se manifeste par une altération de la perception sensorielle, de la perception subjective du corps, du schéma corporel et de la kinesthésie. L'altération des représentations du corps lors de mouvements actifs a été très peu étudiée alors que de nombreux changements moteurs sont observés en présence de douleur. Ces changements sont observables à plusieurs niveaux du système moteur et auraient pour but de protéger l'organisme à court terme, mais deviendraient inadaptés à long terme (Hodges and Tucker, 2011). Ainsi, des altérations des représentations du corps et du contrôle moteur pourraient contribuer à une plus grande discordance entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement chez les personnes souffrant de douleur chronique. Plusieurs études montrent que les personnes avec douleur sont plus sensibles au conflit que des participants en santé (Don et al., 2016). Toutefois, les raisons pour lesquelles les personnes avec douleur sont plus sensibles au conflit restent encore floues.

1.6. Objectifs et hypothèses

Dans les sections précédentes il a été montré que l'intégration des informations sensorielles et motrices est nécessaire aux représentations du corps et au contrôle moteur. En présence de douleur, de nombreuses observations cliniques, expérimentales et neurophysiologiques montrent une altération des représentations du corps et du contrôle moteur. Ces altérations contribueraient à induire une situation de conflit entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement. Ce conflit sensorimoteur pourrait expliquer en partie le maintien de certaines douleurs chroniques d'origine centrale, telles que le SDRC et les douleurs fantômes. En effet, la fréquence et l'étendue des perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur sont davantage marquées en présence de douleur. Toutefois, la raison pour laquelle les personnes souffrant de douleur sont plus sensibles au conflit sensorimoteur reste encore inconnue. En effet, il est actuellement impossible de savoir si cette plus grande sensibilité au conflit en présence de douleur est attribuable à des caractéristiques cliniques et/ou sensorimotrices. D'une part, la durée et l'intensité de la douleur, l'origine de la pathologie ainsi d'autres variables cliniques fréquemment observées en comorbidité de la douleur (telles que des symptômes anxieux et dépressifs (McWilliams et al., 2003)) pourraient être associées à une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur. D'autre part, bien que l'hypothèse des altérations des représentations du corps en présence de douleur ait été avancée pour expliquer l'origine du conflit, cette dernière n'a jamais été testée. De plus, le rôle des efférences motrices dans l'origine du conflit reste encore mal identifié. Enfin, différents types d'altérations des représentations du corps en présence de douleur sont observées, mais actuellement la littérature ne permet pas d'identifier si ces différentes altérations sont associées entre elles.

Ainsi, l'**objectif principal** de cette thèse était d'évaluer les caractéristiques cliniques et sensorimotrices expliquant une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur aiguë et chronique.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- **Objectif 1 (Chapitre III)** : Évaluer si l'origine de la pathologie, l'intensité et la durée de la douleur ainsi que d'autres variables cliniques (anxiété, dépression et perturbations de la perception sensorielle) étaient associées aux perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur dans trois populations présentant une douleur chronique (SDRC, fibromyalgie et arthrite) comparativement à des participants en santé.

- **Objectif 2 (Chapitre IV) :** Évaluer les perturbations motrices et sensorielles induites par un conflit sensorimoteur en présence de douleur aiguë et évaluer si ces perturbations étaient associées entre elles.
- **Objectif 3 (Chapitre V) :** Évaluer le rôle des efférences motrices en comparant les perturbations sensorielles induites par un conflit visuomoteur et visuoproprioceptif chez des participants en santé.
- **Objectif 4 (Chapitre VI) :** Évaluer la perception subjective du membre douloureux, le sens de la position et le sens du mouvement chez des individus avec un SDRC et si ces différentes représentations étaient liées entre elles.

Des objectifs secondaires à visée méthodologique seront abordés et détaillés dans les études des Chapitres III et V.

L'**hypothèse principale** de cette thèse était qu'une plus grande malléabilité des représentations du corps explique la plus grande sensibilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur. Les hypothèses spécifiques étaient les suivantes :

- **Hypothèse 1 (Chapitre III) :** Les perturbations sensorielles induites par le conflit sensorimoteur seront plus importantes dans différentes populations souffrant de douleur chronique comparativement à des participants en santé. De plus, l'intensité de la douleur sera positivement associée à une augmentation des perturbations sensorielles induites par le conflit. Aucune hypothèse spécifique *a priori* n'a été formulée concernant l'association entre les variables cliniques mesurées par questionnaire (troubles de l'humeur et de l'anxiété, perception sensorielle anormale), la durée de la douleur et les perturbations sensorielles induites par le conflit sensorimoteur, étant donné que cet objectif était à visée exploratoire.
- **Hypothèse 2 (Chapitre IV) :** Les perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur seront augmentées en présence de douleur aiguë comparativement à des conditions somatosensorielles contrôles, supportant l'idée que les représentations du corps sont plus malléables en présence de douleur. Aucune hypothèse spécifique n'a été formulée *a priori* concernant l'association entre les perturbations motrices et sensorielles induites par le conflit sensorimoteur.
- **Hypothèse 3 (Chapitre V) :** Les perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur seront accentuées lors d'un conflit visuomoteur, comparativement à un conflit visuoproprioceptif, supportant un rôle des efférences motrices dans l'origine des perturbations sensorielles induites par le conflit.

- **Hypothèse 4 (Chapitre VI):** Le sens de la position et le sens du mouvement seront altérés chez des personnes ayant un SDRC comparativement à des participants en santé. Aucune hypothèse *a priori* n'a été formulée concernant la relation entre la perception subjective du corps, le sens de la position et le sens du mouvement chez des personnes ayant un SDRC.

CHAPITRE II : MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre offre un aperçu général des aspects méthodologiques communs à l'ensemble des études de cette thèse (Chapitres III, IV, V, VI) en ce qui concerne les devis expérimentaux et le matériel utilisé. La méthodologie complète de chaque étude sera décrite de manière détaillée dans les Chapitres III à VI. Les études des Chapitres III et VI ont été réalisées auprès de populations ayant une douleur chronique comparativement à des participants contrôles en santé. Les études des chapitres IV et V ont été réalisées chez des participants en santé, avec ou sans douleur expérimentale pour l'étude du Chapitre IV.

Dans l'ensemble des études, la rétroaction visuelle du mouvement a été manipulée afin de créer un conflit sensorimoteur (Chapitres III à V) ou afin d'évaluer les représentations du corps (Chapitre VI), et cela grâce à l'utilisation de la boîte miroir (Chapitre III) ou d'un système robotisé couplé à une interface de réalité virtuelle 2D (Chapitres IV et V).

Les Chapitres III, IV et V s'intéressent aux perturbations sensorielles et/ou motrices induites par un conflit sensorimoteur, en présence ou en absence de douleur. En revanche, l'étude présentée dans le Chapitre VI s'intéresse aux différentes représentations du corps (perception du membre douloureux, sens de la position et sens du mouvement) et le devis de cette étude est présenté séparément des autres.

Pour les études portant sur le conflit sensorimoteur (Chapitres III, IV, V), chaque essai se déroulait en deux phases distinctes (Figure 2-1) pour les Chapitres IV et V et seulement une phase pour le Chapitre III (seulement la phase expérimentale). La première phase, la ligne de base, consistait à présenter systématiquement une rétroaction visuelle en congruence avec le mouvement du participant. Durant la deuxième phase, la phase expérimentale, la rétroaction visuelle était congruente ou non congruente avec le mouvement du participant. La condition de non-congruence permettait de générer un conflit sensorimoteur.

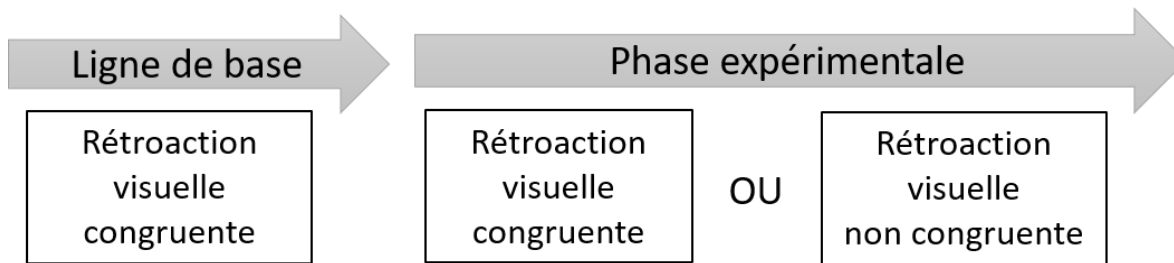


Figure 2-1 : Déroulement d'un essai dans les études portant sur l'étude du conflit sensorimoteur

Pour l'étude du Chapitre III, seulement la phase expérimentale était présentée. Durant la totalité de l'essai les participants réalisaient des mouvements cycliques avec un des deux ou les deux membres supérieurs.

Pour l'étude présentée au Chapitre VI évaluant différents types de représentations du corps, un questionnaire (*Bath body perception disturbances scale* (Lewis and McCabe, 2010)) et une tâche classique d'appariement (Scott and Brown, 2013) ont été utilisés afin d'évaluer respectivement la perception du membre douloureux et le sens de la position. Afin d'évaluer le sens du mouvement, une tâche a été créée par le laboratoire en manipulant la rétroaction visuelle du mouvement. En effet, alors que les participants effectuaient des mouvements vers l'avant à vitesse confortable, un bras virtuel effectuait des mouvements plus grands, plus petits ou similaires à ceux des participants. Ces derniers devaient indiquer oralement à chaque essai si le mouvement du bras virtuel était plus grand ou plus petit que leur propre mouvement.

La majorité des études portant sur l'étude du conflit sensorimoteur utilise la boîte miroir (Don et al., 2016), matériel qui a été utilisé pour l'étude du Chapitre III. Toutefois, cette technique présente plusieurs limitations méthodologiques. Premièrement, les deux membres supérieurs (ou inférieurs) doivent être utilisés ensemble et de manière coordonnée afin de créer des mouvements en phase ou en antiphasse. Cet aspect peut être problématique puisque par exemple il a été montré que la coordination bimanuelle chez des personnes souffrant d'un SDRC du membre supérieur est altérée comparativement à des contrôles (Bank et al., 2015). Deuxièmement, il est difficile de contrôler et de mesurer précisément la trajectoire des membres supérieurs lors de l'utilisation de la boîte miroir. Troisièmement, les études réalisées avec le dispositif miroir ne permettent qu'un déplacement actif des membres supérieurs. Pour répondre en partie à ces limites, de nouvelles approches en réalité virtuelle ont été développées afin de restaurer une intégration sensorimotrice normale dans diverses populations souffrant de douleur chronique (Keefe et al., 2012). Par exemple, des thérapies miroirs « améliorées » utilisent la réalité virtuelle afin de cibler une clientèle plus large, comme les personnes ayant une

lésion médullaire chez qui la douleur et les déficits moteurs sont bilatéraux (Moseley, 2007). Toutefois, ces systèmes ne permettent pas d'évaluer avec précision les fonctions sensorimotrices, ce qui est une grande force des systèmes robotisés.

Ainsi, dans le cadre de cette thèse, le KINARM, un système robotisé de type exosquelette couplé à une interface de réalité virtuelle 2D (BKIN Technologies, Kingston, Ontario, Canada) a été utilisé pour les études des Chapitres IV à VI, permettant de contrecarrer les limites de la boîte miroir citées plus haut. Ce système permet la réalisation de mouvements combinés des épaules (abduction – adduction) et des coudes (flexion – extension) dans le plan horizontal (Figure 2-2a) de manière active (mouvements initiés par le sujet) ou passive (mouvements contrôlés par le KINARM). Enfin, un environnement virtuel en 2D donne l'illusion de bras virtuels, et ce à la même position que les propres bras du participant (Figure 2-2b). Ces bras virtuels permettent de manipuler la rétroaction visuelle renvoyée au participant pendant la réalisation du mouvement : ils peuvent être programmés pour se mouvoir de manière synchrone ou asynchrone avec le mouvement réel du participant. Ainsi, avec ce dispositif il est possible lors d'une tâche de conflit sensorimoteur d'utiliser les deux membres supérieurs de manière coordonnée similairement à la boîte miroir (Chapitre IV), ou bien d'utiliser un seul membre supérieur (Chapitres V). De plus, la cinématique du mouvement est enregistrée en temps réel à une fréquence de 1000 Hz. La précision du robot (erreur de position = 1.5 mm) est très bonne.

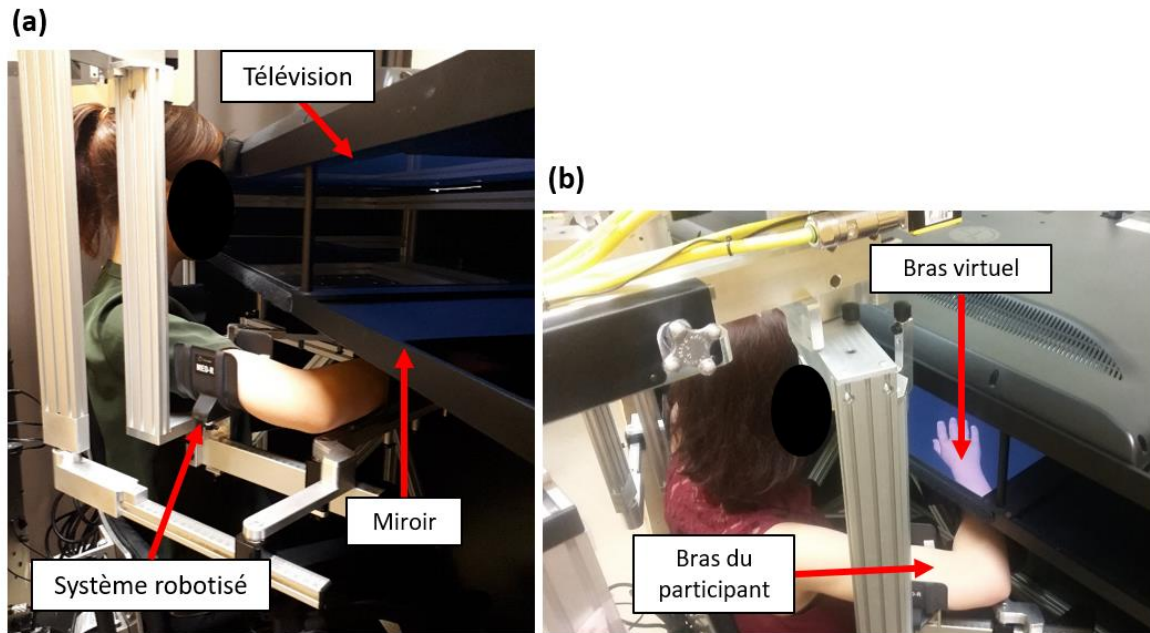


Figure 2-2 : Système robotisé de type exosquelette KINARM couplé à une interface de réalité virtuelle 2D

(a) Le KINARM est constitué de deux éléments principaux : 1- le robot de type exosquelette et 2- l'environnement virtuel où sont projetées les scènes visuelles. L'exosquelette permet au participant d'effectuer des mouvements dans le plan horizontal (épaule et coude). Le participant est assis confortablement avec l'un des deux membres supérieurs dans l'exosquelette (la présente illustration ne montre qu'un bras mais le système possède deux exosquelettes, un pour chaque membre supérieur). L'exosquelette est ajusté précisément aux caractéristiques anthropométriques du participant. Le robot est placé devant l'environnement virtuel.

(b) L'environnement virtuel consiste en la projection d'une scène visuelle sur un miroir semi-transparent. Ainsi, le bras du participant qui repose dans l'exosquelette se retrouve sous le miroir (et est généralement masqué afin d'être hors de vision) et le participant regarde la scène visuelle sur le miroir. La calibration du système utilise les données cinématiques du membre supérieur pour générer une interaction avec la scène virtuelle.

Deux types de perturbations induites par le conflit sensorimoteur ont été évalués : les perturbations sensorielles et les perturbations motrices. Pour les études des Chapitres III et V les perturbations sensorielles ont été mesurées grâce à un questionnaire. Les questions ciblaient les changements de perception et de sensation au niveau du membre supérieur concernant la douleur, l'inconfort, la température, le poids, l'impression de perdre leur bras, de perdre le contrôle, d'avoir un bras supplémentaire et des sensations étranges et/ou bizarres. Suivant les études, les participants devaient coter le changement sur une échelle de Likert (« aucun

changement » à « changement important ») ou de façon dichotomique (« oui » ou « non »). Il est important de noter que dans l'ensemble des études les participants devaient seulement mentionner les changements de perception et de sensation. Par exemple, un participant avec de la douleur chronique devait répondre « aucun changement » ou « non » si son niveau de douleur était identique entre la ligne de base et la phase expérimentale. Ce questionnaire a été construit sur la base de plusieurs études ayant évalué les perturbations de la perception sensorielle chez des participants en santé (Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005) et avec douleur chronique (McCabe et al., 2007).

Les perturbations motrices ont été évaluées grâce à l'amplitude du mouvement et la déviation médio-latérale dans les études des Chapitres IV et V. Pour l'amplitude du mouvement, les coordonnées y de la position de l'index ont été enregistrées pour chaque pic d'extension ou de flexion. Pour la déviation médio-latérale, à chaque mouvement de flexion ou d'extension, le point maximal le plus déviant (coordonnées x) a été extrait.

CHAPITRE III: SENSORY DISTURBANCES INDUCED BY SENSORIMOTOR CONFLICTS ARE HIGHER IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME AND FIBROMYALGIA COMPARED TO ARTHRITIS AND HEALTHY PEOPLE, AND POSITIVELY RELATE TO PAIN INTENSITY

Co-auteurs:

Clémentine Brun^{1,2*}, Catherine Mercier^{1,2}, Sharon Grieve^{3,4}, Shea Palmer⁴, Jacqueline Bailey⁵, Candida S. McCabe^{3,4,6}

Affiliations:

1. Center for interdisciplinary research in rehabilitation and social integration, Québec, QC, Canada.
2. Department of Rehabilitation, Laval University, Québec, QC, Canada.
3. Royal United Hospitals NHS Foundation Trust, Bath, UK.
4. University of the West of England, Bristol, UK.
5. Resolve your Pain, Rachael's Retreat, Potts Close, Batheaston, BA1 7NG, UK.
6. The Florence Nightingale Foundation, London, UK.

3.1. Résumé

Introduction: Les conflits sensorimoteurs sont bien connus pour induire des perturbations sensorielles. Cependant, les raisons qui expliquent pourquoi les personnes avec de la douleur chronique sont plus sensibles au conflit sensorimoteur restent floues. Les principaux objectifs de cette étude étaient 1) d'évaluer et de comparer les perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur chez des personnes atteintes d'un

syndrome douloureux régional complexe (n=38), de fibromyalgie (n=36), d'arthrite (n=34) et chez des volontaires en santé (n=32); 2) d'évaluer si ces perturbations étaient reliées à l'intensité et à la durée de la douleur, ou à d'autres variables cliniques évaluées par questionnaire (anomalités dans la perception sensorielle, dépression et anxiété); et 3) de catégoriser en différents sous-groupes les perturbations sensorielles induites par le conflit.

Méthode : 140 participants ont réalisé des mouvements en phase ou en anti-phase avec leurs bras pendant qu'ils regardaient la réflexion d'un des deux bras dans un miroir (l'autre étant hors de vision). Il leur était demandé de rapporter la présence de changements de perturbations sensorielles en utilisant un questionnaire.

Résultats : Premièrement, les résultats ont montré que les patients avec un syndrome de douleur régional complexe et avec fibromyalgie étaient plus enclins à rapporter des perturbations sensorielles en réponse au conflit que les patients avec arthrite et les volontaires en santé (petite taille d'effet). Deuxièmement, les perturbations sensorielles induites par le conflit étaient corrélées à l'intensité de douleur (large taille d'effet) et aux anomalies de la perception sensorielle (seulement pour le groupe SDRC), mais n'étaient pas reliées à la durée de la maladie ou à des facteurs psychologiques.

Conclusions : Nos résultats suggèrent que la douleur diminue le seuil de détection des conflits sensorimoteurs, un phénomène qui pourrait contribuer à maintenir la douleur dans les populations cliniques.

3.2. Abstract

Background: Sensorimotor conflicts are well-known to induce sensory disturbances. However, explanations as to why patients with chronic pain are more sensitive to sensorimotor conflicts remain elusive. The main objectives of this study were 1) to assess and compare the sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in complex regional pain syndrome (n=38), fibromyalgia (n=36), arthritis (n=34) as well as in healthy volunteers (n=32); 2) to assess whether these disturbances were related to the intensity and duration of pain, or to other clinical variables assessed using questionnaires (abnormalities in sensory perception, depression and anxiety); and 3) to categorize different subgroups of conflict-induced sensory disturbances.

Methods: 140 participants performed in phase or anti-phase movements with their arms while viewing a reflection of one arm in a mirror (and the other arm obscured). They were asked to report changes in sensory disturbances using a questionnaire.

Results: First, results showed that patients with complex regional pain syndrome and fibromyalgia were more prone to report sensory disturbances than arthritis patients and healthy volunteers in response to conflicts (small effect size). Secondly, conflict-induced sensory disturbances were correlated to pain intensity (large effect size)

and abnormalities in sensory perception (only in the CRPS group), but were not related to the duration of the disease or psychological factors. Finally, we identified two distinct subgroups of conflict-induced sensory disturbances. **Conclusions:** Our results suggest that pain lowers the threshold for the detection of sensorimotor conflicts, a phenomenon that could contribute to the maintenance of pain in clinical populations.

3.3. Introduction

Incongruence between motor intentions and sensory feedback arising from actions (i.e. sensorimotor conflict) might contribute to pain and other sensory disturbances in chronic pain pathologies, phantom limb pain being the most cited example (Harris, 1999; McCabe et al., 2000; McCabe and Blake, 2008). Sensorimotor conflicts can also occur in other chronic pain conditions associated with altered body perception. Individuals with complex regional pain syndrome (CRPS) report pain disproportionate to the original injury, perceive alterations in the size and shape of their painful limb (Moseley, 2008; Peltz et al., 2011), and overestimate the force exerted in observed hand actions (Hotta et al., 2015). Individuals with fibromyalgia (FM) and arthritis report sensations of excessive swelling (McCabe et al., 2000). These alterations of body perception are positively related to pain intensity (Lewis and Schweinhardt, 2012; Valenzuela-Moguillansky, 2013). As motor deficits are also often observed in chronic pain conditions (Burgunder, 1998; Schilder et al., 2012), both sensory and motor deficits could contribute to a greater mismatch between motor intentions and sensory feedback.

Harris' theory (Harris, 1999) suggesting that sensorimotor conflict could be the origin of pain in some pathologies has been challenged by recent reviews failing to show that sensorimotor conflicts induce pain in healthy volunteers (HV) (Boesch et al., 2016; Don et al., 2016). However, various sensory disturbances are being evoked, and those appear to be more intense in people with pain (Don et al., 2017). Therefore, rather than conflicts being the primary cause of pain, it could be hypothesized that the presence of pain makes people more vulnerable to conflicts, which in turn contribute to the presence of sensory disturbances and the maintenance of pain.

However, the reasons why chronic pain patients are more sensitive to conflicts remains elusive. A number of factors may contribute, including the intensity and duration of pain, or co-morbidities such as anxiety or depression. FM patients self-report increased sensitivities to somatosensory and non-somatosensory stimuli (Wilbarger and Cook, 2011), supporting the idea of a generalized hypervigilance (McDermid et al., 1996).

Moreover, chronic pain is well-known to be positively associated with mood and anxiety disorders (McWilliams et al., 2003). Body perception disturbances in CRPS are related to higher anxiety (Michal et al., 2016) and in FM patients higher pain intensity is related to lower mood (Scheidt et al., 2014). Therefore, higher vulnerability to sensorimotor conflicts in chronic pain conditions compared to HV might be explained by several clinical characteristics as the origin of the pathology, intensity and duration of pain, altered sensory perception, and anxiety and mood disorders.

Thus, the objectives of this study were (a) to assess and compare the sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in different chronic pain populations (CRPS, FM, Arthritis) and in HV, (b) to assess whether these disturbances were related to the intensity and duration of pain or other clinical variables (sensory perception abnormalities, depression, anxiety), (c) to explore data for different subgroups of sensory disturbances induced by sensorimotor conflict, which could lead to a simpler assessment of sensory disturbances, and potentially explain underlying mechanisms.

3.4. Methods

3.4.1. Study design

This study formed part of a larger multi-centre cross-sectional observational study which investigated sensorimotor conflict and its relationship to behavioural and neurophysiological variables, including data collection via electroencephalography (EEG). The sample size for the whole study was determined by the pragmatic practical constraints of collecting EEG data, and the primary outcome measure was motor response times, as measured by EEG to innocuous and noxious stimuli.

The participants attended the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK or Salford Hospital, Manchester, UK on a single occasion. Data were collected by the same researcher at both sites. This research study protocol was devised in 2013 as part of a larger study. It was not preregistered as it was submitted for ethical approval prior to the current recommendations. However, the authors acknowledge that protocol preregistration is now recognised as best practice in order to promote transparency and prevent selective

reporting (Keefe et al., 2018; Lee et al., 2018). The study protocol was peer reviewed by members of the NHS and University Ethics committees and the hospital's Research and Development committee.

3.4.2. Ethical approval

Ethical approval was granted by the National Research Ethics Service Committee South West – Frenchay (11/SW/0246). The University of the West of England, Bristol, UK, sponsored the study and collaborated with the University of Manchester, UK. Written informed consent was provided by all participants.

3.4.3. Recruitment

A convenience sample of 140 adult participants (≥ 18 years) were recruited, comprising healthy volunteers (HV) (n=32) and those living with one of the following three chronic pain conditions. Inclusion criteria for the latter were defined as;

- Fibromyalgia (FM) (n=36): meeting the ACR criteria (Wolfe et al., 2010)
- Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS) (n=38): meeting the Budapest clinical criteria for unilateral CRPS in an upper or lower limb (Harden et al., 2010)
- Osteoarthritis / Rheumatoid Arthritis (n=34): meeting the American College of Rheumatology (ACR) clinical criteria for Rheumatoid Arthritis (Aletaha et al., 2010) or the UK National Institute for Health and Care Excellence clinical criteria for Osteoarthritis (National Clinical Guideline Centre (UK), 2014).

Exclusion criteria for all groups were co-morbidities that affected sensory processing or any asymmetrical disfigurement on their upper limbs which was unrelated to their chronic pain condition (patients only). For example, co-morbidities that could potentially influence sensory processing would include diabetic neuropathy or stroke. The total study sample size was calculated to answer the overarching study questions of the larger cross-sectional study and the overall patient group was matched with the HV by gender and age (≤ 10 years). In the HV group, participants who reported brief acute pain episodes (e.g. headache) were excluded from the study.

Participants were recruited from the outpatient department and wards at the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK and the musculoskeletal pain clinic at Salford Royal Hospital, Salford, UK. Healthy volunteers were recruited from hospital staff, family members of patient participants and other professional contacts known to the researchers. Participants were informed that the study was being undertaken to investigate the commonalities and differences between people living with chronic pain and those who do not have pain; for example if the brain reacts to tests in similar ways. They were informed that some of the testing may cause brief discomfort, but that this would settle back to normal very quickly. This information was provided as part of a requirement of informed consent for ethical approval as the majority of participants had chronic pain, which commonly is exacerbated by movement. No further information was provided regarding possible sensory perceptions.

3.4.4. Experimental conditions and procedure

Two conditions of mirror Visual feedback (VF) were investigated; Congruent or Incongruent VF. Participants were required to perform in phase or anti-phase bilateral arm movements. These active arm movements, performed when participants were asked to flex and extend both arms at the elbow, assessed visual sensorimotor conflict. When viewing their moving arms via the mirror, the anti-phase movements were perceived by the participant as if they were moving their limbs in the same direction (Incongruent VF condition).

Prior to the study visit, the baseline documentation (see 2.5.1 and 2.5.2) was posted to each participant and it was requested that this was completed either the night before, or the morning of the assessment (preferably the latter).

At the visit, and following completion of written consent, they were asked to remove watches and jewellery prior to the start of the study procedures. There were four experimental conditions (in phase and anti-phase movements with the left and right arms), and each was undertaken for a timed 20 seconds. Participants were seated at a table with a mirror in front of them, positioned vertically at waist height and at right angles to their body. An arm was placed either side of the mirror, so that one arm was hidden. Participants were asked to flex and extend both arms at the elbow in phase, either side of the mirror (Figure 3-1a). The participant viewed the

mirror side. This exercise was repeated with the arms moving in an anti-phase manner (Figure 3-1b). On completion of the experiment, the mirror was turned and the other arm viewed in the same manner.

The researcher alternated, between participants, as to whether the first condition was conducted by the left or right arm. In phase movements were conducted before anti-phase movements.

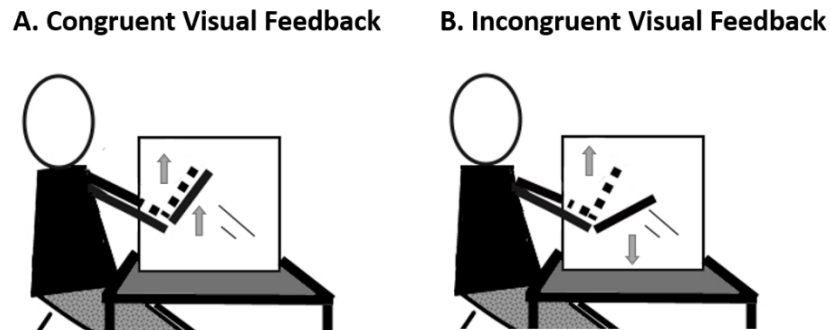


Figure 3-1: Mirror Visual Feedback (VF) depicting (a) Congruent VF and (b) Incongruent VF
The arrows denote direction of limbs movements.

3.4.5. Outcomes measures

Demographic measures included age, gender, as well as a brief medical history including disease duration (patient groups only). Participants were asked to complete the following questionnaires:

Psychological Measures

The Hospital and Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983): This is a self-report measure used to screen for anxiety and depression in non-psychiatric patients. It consists of 14 items on 2 sub-scales and the participant is asked to assess their emotional state over the past week using a 4-point Likert scale. It excludes items referring to somatic manifestations of mood disorders as these may be present in patients as a result of their illness.

The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS) (Bell et al., 2006) is a measure which asks questions about a broad range of sensations and perceptions, some of which are unusual and some of which are everyday. It is not condition specific and is appropriate for use across a wide population.

Assessment of pain

- Participants completed a 0-10 Visual Analogue Score (VAS) to report the mean pain during the last 24H.
- The Brief Pain Inventory (BPI) – short form (Cleeland and Ryan, 1994): a self-report questionnaire which measures current pain intensity over the previous week and the extent to which pain has interfered with physical, social and psychological aspects of functioning.

Sensory disturbances

After each experimental condition, the participant completed a 9 item scale designed to assess sensory disturbances and were required to rate the intensity of each item from 0 to 6 (0=not at all and 6=very strong): a perceived change in weight or temperature of the limb, pain, discomfort, a perceived lost limb, a sense of gaining an extra limb or a report of peculiarity of the limb. This scale is based on previous studies assessing the impact of sensorimotor conflict on sensory disturbances in healthy volunteers (Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005) and in chronic pain populations (McCabe et al., 2007).

3.4.6. Statistical analyses

Population

For the demographic and clinical characteristics, a one-way analysis of variance (ANOVA) was performed to assess whether groups differed. When a significant difference was found, multiple comparisons were performed with Tukey correction.

Effect of Group, Pain intensity and Visual Feedback on the Total score of sensory disturbances

As there was no statistical difference between the left and right arm for all groups (see Table 3-5 in Supplementary Material) in sensory disturbances, statistical analyses were performed on the mean of both arms. Sensory disturbances were assessed with a 9-item scale (see section 2.5.3), the average of the 9 items was computed as a Total score of sensory disturbances. To test the effect of Group and Visual feedback on the Total score a 2x4 analysis of covariance (ANCOVA) with pain intensity as a covariate was used: 2[Visual feedback (Congruent or Incongruent)] x 4[Group (CRPS, FM, HV or Arthritis)]. The Pain intensity was included as a covariate as it was differed according to the Group (see Table 3-2). When applicable, multiple comparisons were performed with Tukey correction.

Correlations analyses

Correlation analyses were performed for each group to test the association between the Total score of sensory disturbances during the Incongruent VF condition and clinical outcomes. For the pain groups (CRPS, FM and Arthritis), Pearson's partial correlations were performed to control the Pain intensity. For the HV group, Pearson's correlations were performed.

Subgroups of sensory disturbances

We had previously observed that some sensory disturbance items seemed to be more frequent in response to visual incongruence than others, and some appeared to occur predominantly in the presence of pain in an acute pain model (Brun et al., 2017). A principal component analysis (PCA) was performed on the 9 items of the sensory disturbances questionnaire measured during the Incongruent Visual feedback condition to determine whether it was possible to identify subgroups of related items. All the experimental groups were pooled together to do the PCA in order to have larger variability. First, analyses with Bartlett's test and Kaiser Maier-Olkin (KMO) index were performed in order to test whether the correlation matrix was adapted to perform a PCA. Bartlett's test has to be significant and KMO index superior or equal to 0.60 to perform the PCA. Secondly, a scree-plot, displaying the eigenvalues as a factor of each component, was used to determine which components explained most of the variability in the data. Third, items were related to one specific component if the absolute value of the loadings factors was superior or equal to 0.45. Finally, internal consistency for each component was measured with Cronbach's alpha.

PCA can convert a large set of sensory disturbances that are possibly correlated into (smaller) subgroups of disturbance that are distinct from each other. Because the subgroups obtained are independent from each other,

they could vary differently according to the Group and the Visual Feedback conditions. Therefore, the effect of Group and Visual feedback was tested on each Subgroup of sensory disturbances using the same design as used for the Total score. Therefore, the effect of Group and Visual feedback was performed on each Subgroup of sensory disturbances in the same design used for the Total score: a 2x4 analysis of covariance (ANCOVA) with pain intensity as a covariate was used: 2[Visual feedback (Congruent or Incongruent)] x 4[Group (CRPS, FM, HV or Arthritis)]. The Pain intensity was included as a covariate as it was different according to the group (see Table 3-2). When applicable multiple comparisons were performed with Tukey correction.

Data analyses were performed with R 3.4.4 and IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp). Normality of the data were assessed with Komolgorov-Smirnov test for the eight experimental conditions (Congruent_CRPS ($p>0.22$), Incongruent_CRPS ($p>0.70$), Congruent_FM ($p>0.35$), Incongruent_FM ($p>0.87$), Congruent_Arthritis ($p>0.19$, Incongruent_Arthritis ($p>0.65$), Congruent_HV ($p<0.05$), Incongruent_HV ($p>0.29$)). When necessary, p-values were Greenhouse-Geisser corrected for sphericity. Moreover, all analyses of variance were assessed with a Type II model designed for unequal sample sizes. The statistical significance was set at $p<0.05$.

3.5. Results

3.5.1. Population

Table 3-1 presents the demographic and clinical characteristics for each group. Table 3-2 presents the results of the ANOVA. For most variables, CRPS and FM participants were different from HV and Arthritis participants, but never different from each other (but see Table 3-2 for details for each variable).

Table 3-1: Demographic and clinical characteristics of each group

	HV (n=32)	CRPS (n=38)	FM (n=36)	Arthritis (n=34)
Age	50±15.6 (20-74)	49±13.2 (20-72)	51±9.9 (19-68)	58±9.2 (40-77)
Sex	F:26 M:6	F:30 M:8	F:28 M:8	F:30 M:4
Duration (years)	-	5.37±3.4 (1-14)	6.06±7.3 (1-40)	13.69±10.7 (1-50)
Pain Intensity	0±0	6.4±2.9 (0-10)	6.9±1.9 (2-9)	3.8±2.4 (0-8)
BPI Total	0±0	11.5±5.49 (0-19.3)	11.9±3.2 (4.6-17.2)	5.6±3.6 (0-13.3)
Interference Intensity	0±0	6.1±3.13 (0-10)	6.3±2.1 (1.8-10)	2.9±2.14 (0-7.5)
HADS- Depression	0±0	5.5±2.58 (0-10)	5.7±1.3 (2.7-8.2)	2.9±1.75 (0-6.7)
HADS- Anxiety	2.2±2.2 (0-10)	9.75±4.60 (1-18)	8.91±3.85 (1-17)	4.91±2.66 (0-11)
CAPS	3.8±2.7 (0-10)	9.83±4.49 (1-19)	11.51±4.87 (2-20)	7.38±3.71 (0-16)
	14.1±15.7 (0-68)	108.4±101 (0-395)	92.4±69.9 (8-309)	31.6±34.5 (0-120)

HV: Healthy volunteers; CRPS: Complex regional pain syndrome; FM: Fibromyalgia; F: Female; M: Male; BPI: Biref Pain Inventoy; HADS: Hospital and Anxiety and Depression Scale (cut-off > 7); CAPS: Cardiff Anomalous Perceptions Scale. Mean±SD (min-max) are displayed in the Table.

Table 3-2: Difference between groups in demographic and clinical characteristics

Demographic and clinical characteristics	ANOVA results	Post-hoc comparisons (with Tukey correction)
Age	F(3,134)=3.82 p=0.011	HV vs. CRPS: p=0.99 HV vs. FM: p=0.99 HV vs. OA: p=0.041 * CRPS vs. FM : p=0.97 CRPS vs. OA: p=0.014 * OA vs. FM: p=0.074
Duration (years)	F(2,103)=11.9 p=0.001	CRPS vs. FM : p=0.96 CRPS vs. OA: p=0.001 * OA vs. FM: p=0.001 *
Pain Intensity	F(2,103)=14.7 p=0.001 (HV were excluded from this analysis)	CRPS vs. FM : p=0.66 CRPS vs. OA: p=0.001 * OA vs. FM: p=0.001 *
BPI - Total	F(2,103)=7.6 p=0.001 (HV were excluded from this analysis)	CRPS vs. FM : p=0.38 CRPS vs. OA: p=0.029 * OA vs. FM: p=0.001 *
BPI – Interference	F(2,103)=3.6 p=0.03	CRPS vs. FM : p=0.38 CRPS vs. OA: p=0.32

	<i>(HV were excluded from this analysis)</i>	OA vs. FM: p=0.022 *
BPI - Intensity	F(2,103)=3.1 p=0.051	-
HADS-Depression	F(3,134)=33.8 p=0.001	HV vs. CRPS: p=0.001 * HV vs. FM: p=0.001 * HV vs. OA: p=0.012 * CRPS vs. FM : p=0.74 CRPS vs. OA: p=0.001 * OA vs. FM: p=0.001 *
HADS-Anxiety	F(3,134)=22.3 p=0.001	HV vs. CRPS: p=0.001 * HV vs. FM: p=0.001 * HV vs. OA: p=0.003 * CRPS vs. FM : p=0.30 CRPS vs. OA: p=0.058 OA vs. FM: p=0.001 *
CAPS	F(3,134)=16.7 p=0.001	HV vs. CRPS: p=0.001 * HV vs. FM: p=0.001 * HV vs. OA: p=0.70 CRPS vs. FM : p=0.73 CRPS vs. OA: p=0.001 OA vs. FM: p=0.001 *
HV: Healthy volunteers; CRPS: Complex regional pain syndrome; FM: Fibromyalgia; F: Female; M: Male; BPI: Brief Pain Inventory; HADS: Hospital and Anxiety and Depression Scale; CAPS: Cardiff Anomalous Perceptions Scale. Asterisks indicate significant post-hoc comparisons		

3.5.2. Effect of Group, Pain intensity and Visual Feedback on the Total score of sensory disturbances

Table 3-5 in Supplementary Material reports mean and SD for each experimental condition in each group. Figure 3-2 displays intensity of sensory disturbances for each group and each item and Figure 3-3 displays the Total score of the sensory disturbances questionnaire according to the Visual feedback conditions and the Pain intensity. Table 3-3 displays the ANCOVA results (F and p-values). As shown in Figure 3-2 and Figure 3-3, and consistent with previous observations (for a review, see (Don et al., 2016)), all participants reported more sensory disturbances during the Incongruent VF than the Congruent VF condition (Table 3-3). Moreover, the Pain intensity (the covariate) was positively associated with the intensity of sensory disturbances. After controlling for Pain intensity, there was no significant main effect of Group. However, there was a significant interaction between the Group and the Visual feedback conditions, meaning that CRPS and FM were more sensitive to sensorimotor conflicts than HV and Arthritis patients. Finally, a significant interaction between Visual Feedback and Pain intensity was observed, meaning that more severe pain was associated with a larger increase in sensory disturbances during the Incongruent VF condition relative to the Congruent VF condition.

Table 3-3: F, p-values and effect sizes for the ANCOVA results of the Total Score, Subgroup 1 and Subgroup 2

	<u>Total score</u> of the sensory disturbances questionnaire	<u>Subgroup 1</u> (new pain, discomfort, losing a limb, heavier, lighter, hotter and colder)	<u>Subgroup 2</u> (feelings of peculiarity and the impression to have an extra limb)
Visual feedback	F(1,135)=219, p<0.001, $\eta^2_p=0.29$	F(1,135)=176.4, p<0.0001, $\eta^2_p=0.29$	F(1,135)=118.93, p<0.01, $\eta^2_p=0.20$
Pain intensity	F(1,135)=68.9, p<0.001, $\eta^2_p=0.34$	F(1,135)=71.35, p<0.001, $\eta^2_p=0.34$	F(1,135)=36.33, p<0.001, $\eta^2_p=0.20$
Group	F(3,133)=2.1, p=0.10	F(3,133)=2.4, p=0.065	F(3,133)=0.77, p=0.51
Visual feedback X Pain intensity	F(1,135)=36.4, p<0.0001, $\eta^2_p=0.21$	F(1,135)=47.31, p<0.0001, $\eta^2_p=0.25$	F(1,135)=0.69, p=0.41
Visual feedback X Group	F(3,133)=11.1, p<0.001, $\eta^2_p=0.06$ <u>During Incongruent VF condition :</u> HV vs. CRPS : p=0.001 HV vs. FM : p=0.001 HV vs. Arthritis: p=0.99 CRPS vs. FM: p=0.96 CRPS vs. Arthritis: p=0.002 FM vs. Arthritis: p= 0.005	F(3,133)=14.39, p<0.0001, $\eta^2_p=0.08$ <u>During Incongruent VF condition :</u> HV vs. CRPS : p=0.001 HV vs. FM : p=0.001 HV vs. Arthritis: p=0.92 CRPS vs. FM: p=0.99 CRPS vs. Arthritis: p=0.001 FM vs. Arthritis: p= 0.01	F(3,133)=1.25, p=0.29

Significant effects are in bold. Comparisons between groups were Tukey corrected for multiple comparisons. CRPS: complex regional pain syndrome; FM: fibromyalgia; HV: healthy volunteers; VF: visual feedback.

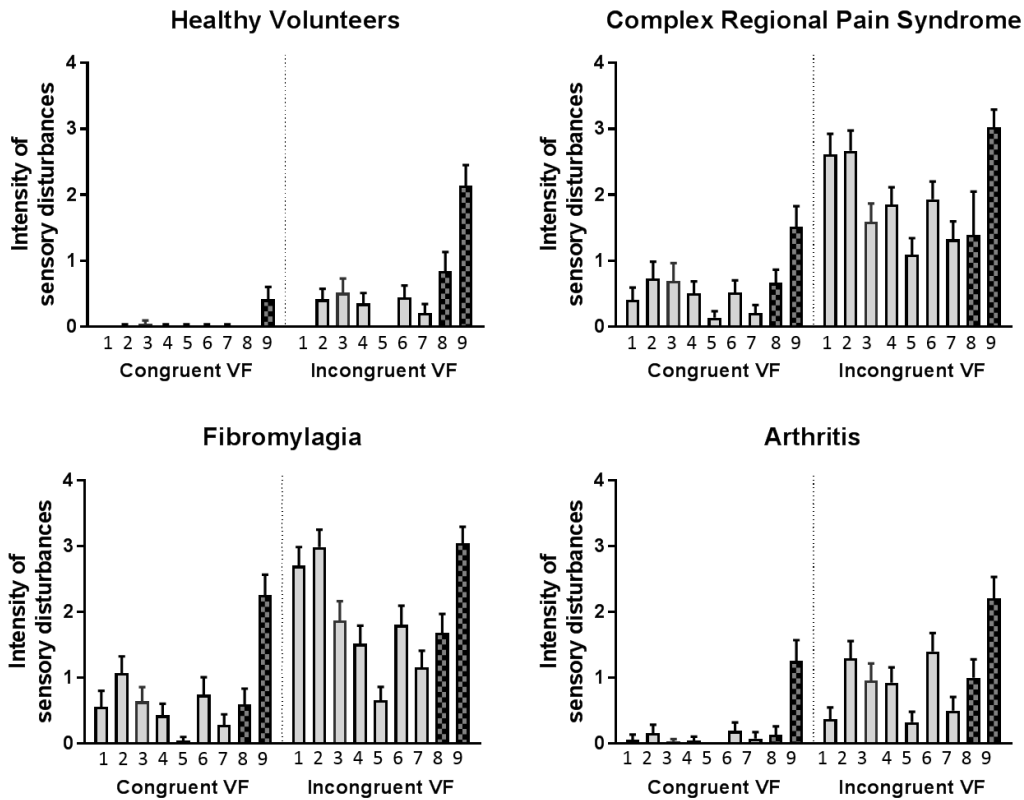


Figure 3-2: Type and intensity of sensory disturbances for the Congruent and Incongruent Visual Feedback (VF) conditions for each group and each item of the questionnaire.

From left to right: 1:new pain, 2:discomfort, 3:losing a limb, 4:hotter, 5:colder, 6:heavier, 7:lighter, 8:having an extra limb and 9: feelings of peculiarity. Mean \pm SEM are reported. Score of 0 = no change in sensory perception, score of 6 = maximal change in sensory perception. Grey and checkerboard bars correspond respectively to the Subgroup 1 and 2 of sensory disturbances identified by the principal component analysis.

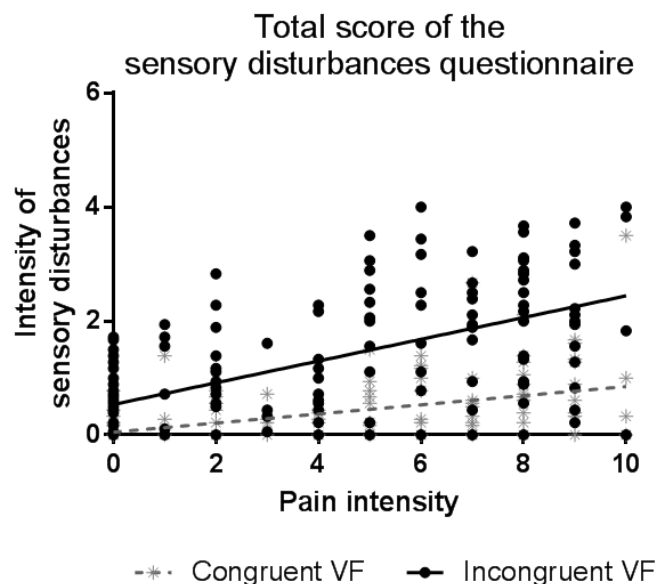


Figure 3-3: Total score of sensory disturbances for each participant (all groups) according to the Visual Feedback (VF) conditions and the pain intensity

3.5.3. Correlations analyses

Table 3-4 displays partial correlation analyses for each pain group (CRPS, FM, Arthritis and HV). After controlling for Pain intensity for the pain groups, sensory disturbances evoked by the sensorimotor conflict were not significantly related to the duration of the disease, the level of depressive symptoms and anxiety. However, a positive relationship was found with the amount of anomalous sensations and perceptions for the CRPS group.

Table 3-4: Pearson coefficients and p-values of partial correlations analyses between the clinical characteristics and the Total score of the sensory disturbances questionnaire during Incongruent Visual feedback condition

	CRPS	FM	Arthritis	HV
HADS-Depression	r=0.28 p=0.10	r=0.01 p=0.99	r=0.27 p=0.14	r=0.09 p=0.62
HADS-Anxiety	r=0.32 p=0.07	r=-0.07 p=0.67	r=0.02 p=0.91	r=0.15 p=0.38
Duration	r=0.08 p=0.64	r=-0.05 p=0.77	r=-0.24 p=0.20	-
CAPS	r=0.43 p=0.01	r=0.07 p=0.66	r=0.26 p=0.15	r=0.13 p=0.46

Significant correlation is in bold. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; CAPS: Cardiff Anomalous Perceptions Scale; CRPS: complex regional pain syndrome. FM: fibromyalgia; HV: healthy volunteers.

3.5.4. Subgroups of sensory disturbances

The type and the intensity of sensory disturbances induced by the VF incongruence appears to differ across groups. Indeed, as shown on Figure 3-2, during the Incongruent VF condition HV reported mainly feelings of peculiarity and a perceived extra-limb, while the three pain groups reported other additional disturbances such as pain, discomfort, changes in weight and temperature and a perceived lost limb. Therefore, a PCA was performed in order to identify different subgroups of sensory disturbances.

Bartlett's test and ($p < 10^{-16}$) and KMO index (0.85) authorized the realisation of the PCA. Based on the Kaiser criteria, two components were retained (component 1: eigenvalue of 5.1; component 2: eigenvalue of 0.97 and all others eigenvalues < 0.70). The first and the second components explained respectively 41% and 19% of the variance, with a very good internal consistency for the first component (Cronbach's alpha 0.90) and good for the second component (Cronbach's alpha 0.72). For each component, the average score of the items was computed and used for further analysis. Subgroup 1 of items (component 1) includes the items 'pain', 'discomfort', 'losing a limb', 'heavier', 'lighter', 'hotter' and 'colder', and Subgroup 2 (component 2) included 'having an extra limb' and 'feelings of peculiarity'.

3.5.5. Effect of Group, Pain intensity and Visual Feedback on each Subgroup of sensory disturbances

Table 3-3 displays the ANCOVA results (F and p-values) for the Subgroup 1 and Subgroup 2 in comparison to the Total score of the sensory disturbances questionnaire. Figure 3-4 in supplementary material depicts the intensity of sensory disturbances according to the Visual feedback conditions and pain intensity for each Subgroup.

Subgroup 1. The results were similar to the Total score of the sensory disturbances questionnaire.

Subgroup 2. While higher Pain intensity was associated with more report of Subgroup 2 sensations, it did not make participants more prone to report Subgroup 2 sensations specifically in the condition of Incongruent VF. This effect was contrary to what was observed in the Total score and Subgroup 1 sensations. However, similar to what was observed for the Total Score and Subgroup 1, participants reported more Subgroup 2 sensations during Incongruent VF compared to Congruent VF.

3.6. Discussion

The first objective of this study was to assess and compare the sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts in three chronic pain populations as well as in HV. In accordance with previous studies (Brun et al., 2017; Daenen et al., 2010; Foell et al., 2013; Katayama et al., 2016; McCabe et al., 2005, 2007; Roussel et al., 2015), Incongruent VF induced more sensory disturbances than the Congruent VF condition in all groups. This effect was stronger in the CRPS and FM groups compared to the Arthritis group, which might be explained by the different origin of these pathologies and by the fact that they differ on several clinical characteristics. However, the effect size of the Group was very small ($\eta^2_p < 0.10$) suggesting that higher sensitivity to sensorimotor conflict in the presence of pain is not mainly explained by the origin of the pathology.

The second objective of the study was to assess whether sensory disturbances induced by sensorimotor conflict are related to the intensity and duration of pain or to other clinical variables such as sensory perception abnormalities, depression and anxiety. Our results show that the extent of sensory disturbances is strongly related to the intensity of pain, regardless of the pathology. This result extends previous results showing that in

the presence of acute (Brun et al., 2017; Daenen et al., 2012a) and chronic pain (Daenen et al., 2010, 2012b; McCabe et al., 2007), people are more prone to report changes in sensory perception in response to sensorimotor conflicts compared to pain-free individuals (for a systematic review see Don et al., 2017). Moreover, conflict-induced sensory disturbances were related to sensory perception abnormalities (assessed with the CAPS) in the CRPS group, but not to the duration of the disease or the psychological factors of anxiety and depression. The CAPS assesses the perceptual anomalies for the five senses, for example a perceived change in sensory intensity, a distorted sensory perception and a distorted perception of one's own body (Bell et al., 2006). Inaccurate sensory perception, inducing a greater mismatch between sensory feedback and motor intentions, could explain why people with pain are more vulnerable to sensorimotor conflict. Indeed, proprioceptive deficits are observed in CRPS (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010; Peltz et al., 2011) and women with fibromyalgia self-report an increase in sensory sensitivities in somatosensory and non-somatosensory stimuli (Wilbarger and Cook, 2011). Altogether, our results suggest that sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts are specific to pain and sensory perception abnormalities.

A third objective, focusing more on methodological aspects, was to categorize conflict-induced sensory disturbances in to different subgroups. Two subgroups were identified. This suggests that sensory disturbances are potentially related to two different processes, the corollary being that they should be considered separately. This result is consistent with recent findings showing that the presence of acute pain influences the nature of sensory disturbances evoked by sensorimotor conflicts (Brun et al., 2017). In the absence of acute pain, participants mainly reported conflict-induced disturbances such as feelings of peculiarity, perception of an extra limb and perception of losing control, and these sensations were not influenced by the presence of acute pain. However, in the presence of acute pain, participants reported changes in pain, discomfort, temperature and a perceived lost limb (Brun et al., 2017). Interestingly, two electroencephalography (EEG) studies in pain-free individuals (Katayama et al., 2016; Nishigami et al., 2014) also support the presence of two distinct mechanisms in response to sensorimotor conflicts. Nishigami and collaborators (Nishigami et al., 2014) found that the effect of sensorimotor conflict was related to an increased activity of the right posterior parietal cortex compared to the congruent visual feedback condition. Using functional imaging, a previous study found similar activation in the parietal cortex and activation in the dorsolateral prefrontal cortex during exposure to sensorimotor conflicts (Fink et al., 1999). Moreover, the specific sensation "feelings of peculiarity" evoked during sensorimotor conflict was also related to activation of the parietal cortex (Katayama et al., 2016). However, the activity of two pain related areas – the anterior cingulate and the posterior cingulate cortex – was more pronounced in participants who

reported higher discomfort during sensorimotor conflict (Nishigami et al., 2014). Thus, it could be hypothesized that Subgroup 1 sensations are related to activation of the cingulate cortex while the Subgroup 2 sensations are related to activation of the parietal cortex.

Moreover, our results suggest that sensorimotor conflicts induce feelings of peculiarity and the perception of having an extra limb (Subgroup 2 sensations), no matter whether individuals have pain or not. However, the presence of pain appears to lower the threshold for the detection of sensorimotor conflicts. Indeed for the Subgroup 2 sensations, people with pain reported higher sensory disturbances even in the Congruent VF condition, suggesting that the Congruent VF can be interpreted as a sensorimotor conflict for individuals with pain, consistent with previous observations (Brun et al., 2017; McCabe et al., 2007). This inaccurate perception of a sensorimotor conflict might be explained by the fact that in the presence of acute (Gandevia and Phegan, 1999) and chronic pain (Bultitude and Rafal, 2010; Lewis et al., 2007; Valenzuela-Moguillansky, 2013) alterations of body perception are frequently observed. As pain did not make people more prone to report higher Subgroup 2 sensations (feelings of peculiarity and the perception of having an extra limb) during sensorimotor conflict, we suggest that these two items could be removed from the sensory disturbances questionnaire.

Finally, we showed that in the presence of pain, people report new conflict-induced sensory disturbances (Subgroup 1 sensations), including an increase in painful and discomfort sensations, changes in weight and temperature of the limb and having the impression of a lost limb. In contrast with the theory suggesting that sensorimotor conflicts trigger painful sensations (Harris, 1999), the present results rather suggest that sensorimotor conflicts would contribute to the manifestation of sensory disturbances and pain maintenance. Recent systematic reviews and meta-analyses (Boesch et al., 2016; Don et al., 2016) showed that there is no clear evidence that sensorimotor conflicts trigger painful sensations in both clinical and healthy populations. Our results rather suggest that sensorimotor conflicts might influence painful sensations and other sensory abnormalities in chronic pain populations. These results can be interpreted in line with the body matrix model (Moseley et al., 2012a), defined as a body-centred representation depending on multisensory integration in order to maintain the integrity of the body. This model suggests that the body matrix might be altered in consequence to abnormal feedback (e.g. altered sensory inputs, brain damage (Moseley et al., 2012a), or brain adaptation (Tabor et al., 2017)) and such alterations might impact on the homeostasis and thermoregulation of the body (Moseley et al., 2012a). For example, using the rubber hand illusion, a study showed that participants in whom the illusion of ownership of the rubber hand was stronger were those with a higher drop in temperature in their hand (Moseley et al., 2008a). Moreover, a previous study showed that sensorimotor conflicts also altered body

ownership in healthy people (Salomon et al., 2016). Therefore, in our study we could hypothesize that sensorimotor incongruence disrupts the body matrix due to altered visual feedback about limb movement and induces changes in ownership (having the impression of losing a limb), thermoregulation (changes in temperature of the limb) and sensory perception (pain and discomfort sensation). Furthermore, having pain makes people more vulnerable to the consequences of a disrupted body matrix induced by sensorimotor conflict.

Some limitations of this study need to be highlighted. Firstly, visual conditions (Congruent VF and Incongruent VF) were presented in a fixed order, rather than randomized (confounder) and a convenience sample was used. However, the results of our study are in line with previous studies showing that Incongruent VF induced more sensory disturbances than Congruent VF (Brun et al., 2017; Daenen et al., 2010; Foell et al., 2013; Katayama et al., 2016; McCabe et al., 2005, 2007; Roussel et al., 2015) suggesting that these potential methodological biases had a minimal impact on our results. Secondly, in order to provide an informed consent, participants were informed that the experimental manipulations might cause brief discomfort and therefore it could have an impact on the results. However, participants were not told about what experimental conditions (Congruent or Incongruent VF) could lead to greater discomfort. Thirdly, for the third aim two factors were extracted from the principal components analysis, although the eigenvalue of the second factor was slightly inferior to 1 (0.97). This suggests that the Subgroup 2 sensations could be removed from the sensory disturbances questionnaire, which is also supported by the fact that pain did not make people more prone to report Subgroup 2 sensations during sensorimotor conflict.

In conclusion, sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts are higher in the CRPS and FM groups compared to Arthritis and HV, but the effect size was very small. Regardless of the pathology, conflict-induced sensory disturbances are mainly specific to pain (large effect size). Indeed, the other clinical characteristics were not related to sensory disturbances in each pain group, except for the sensory perception abnormalities in the CRPS group. Moreover, sensory disturbances induced by sensorimotor conflict can be categorized into two subgroups, suggesting they are potentially related to two different processes. Finally, our results contrast with the theory suggesting that sensorimotor conflicts trigger painful sensations and rather suggest that sensorimotor conflicts would contribute to pain maintenance.

3.7. Funding sources

C. Brun was supported by fellowships from the Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et en intégration sociale (CIRRIIS), from the Centre thématique de recherche en neurosciences (CTRNI), from the Faculté de médecine de l'Université Laval, from Fonds de recherche Nature et Technologies (FRQNT), from the Réseau provincial en adaptation et réadaptation (REPAR) and from the Quebec pain research network (QPRN). C. Mercier is supported by a salary award from Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS, grant number: 29251). C. McCabe was funded by a National Institute for Health Research Career Development Fellowship (CDF/2009/02/) and J. Bailey was employed on this award. This paper presents independent research funded by the National Institute for Health Research (NIHR). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

3.8. Supplementary Material

Table 3-5: Sensory disturbances mean (SD) in each experimental condition and comparison between the left and right arm

For the left vs. right, the Congruent and the Incongruent VF conditions were averaged together. For the Congruent vs. Incongruent, the left and right arms were averaged together. P-value indicates the result from a dependant t-test.

		HV (n=32)	CRPS (n=38)	FM (n=36)	Arthritis (n=34)
Left arm vs. right arm	Left arm	0.24 (0.27)	1.31 (0.96)	1.30 (0.76)	0.61 (0.55)
	Right arm	0.28 (0.24)	1.30 (0.96)	1.36 (0.78)	0.59 (0.58)
	t-test and value	p- t(31)=1.08 p=0.28	t(37)=0.08 p=0.93	t(35)=0.63 p=0.52	t(33)=0.24 p=0.81
Congruent VF vs. Incongruent VF	Congruent VF	0.06 (0.16)	0.58 (0.79)	0.73 (0.58)	0.21 (0.26)
	Incongruent VF	0.48 (0.50)	1.99 (0.98)	1.93 (0.99)	0.99 (0.85)

HV: healthy volunteers, CRPS: complex regional pain syndrome, FM: fibromyalgia

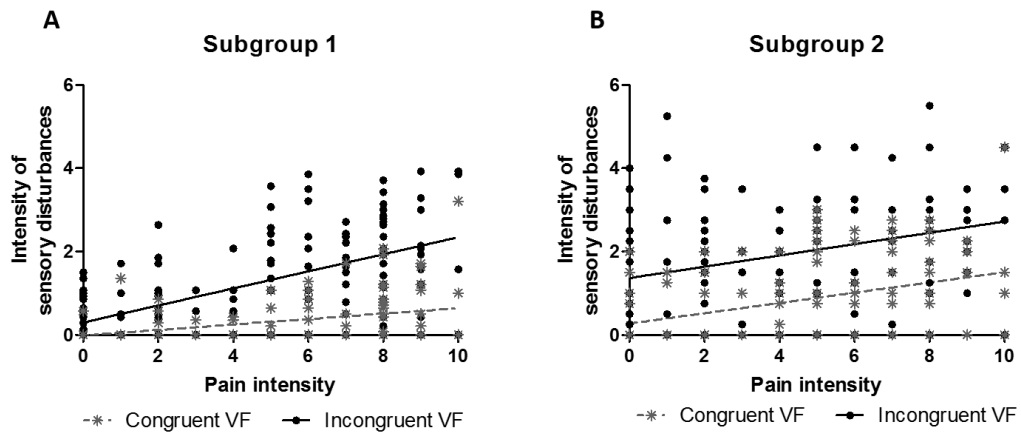


Figure 3-4: Sensory disturbances for each participant (all groups) according to the Visual Feedback (VF) conditions and the two Subgroups of sensations (A: Subgroup 1 and B: Subgroup 2 sensations)

CHAPITRE IV: SENSORY DISTURBANCES, BUT NOT MOTOR DISTURBANCES, INDUCED BY SENSORIMOTOR CONFLICTS ARE INCREASED IN THE PRESENCE OF ACUTE PAIN

Co-auteurs:

Clémentine Brun^{1,2}, Martin Gagné¹, Candida S McCabe^{3,4} and Catherine Mercier^{1,2*}

Affiliations:

1. Center for interdisciplinary research in rehabilitation and social integration, Québec, Québec, Canada.
2. Department of Rehabilitation, Laval University, Québec, Québec, Canada.
3. Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, United-Kingdom.
4. University of the West of England, Bristol, United-Kingdom.

4.1. Résumé

Une discordance entre nos intentions motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement (conflit sensorimoteur) provoque des perturbations de la perception sensorielle dans diverses populations souffrant de douleur chronique, et de manière moins prononcée chez des participants sans douleur. L'objectif de cette étude était d'étudier simultanément les perturbations motrices et sensorielles induites par un conflit sensorimoteur, et d'évaluer comment ces perturbations étaient influencées par la présence de douleur aiguë. L'hypothèse était que les perturbations sensorielles et motrices seraient augmentées en présence de douleur, ce qui suggérerait que les représentations du corps sont moins robustes en présence de douleur. Trente participants en santé ont réalisé des mouvements cycliques asymétriques de flexion – extension avec les deux membres supérieurs dans un système robotisé combiné avec un environnement virtuel 2D. L'environnement virtuel fournissait une rétroaction visuelle des mouvements qui était soit congruente ou non congruente, alors que le système robotisé mesurait précisément la performance motrice (caractérisée par une amplitude bilatérale asymétrique et une

déviations médio-latérales). Les changements dans la perception sensorielle ont été évalués par questionnaire après chaque essai. L'effet de la douleur (induite avec de la capsaïcine) a été comparé à trois conditions contrôles (sans stimulation somatosensorielle, distraction tactile et masquage proprioceptif). Les résultats ont montré que des perturbations sensorielles et motrices étaient induites par un conflit sensorimoteur. En revanche, seulement les perturbations sensorielles étaient augmentées durant la condition de douleur comparativement aux trois conditions contrôles. Cette augmentation n'était pas significativement différente selon les conditions visuelles (congruente ou non congruente). Cependant, le type de sensations évoquées par le conflit en présence de douleur (changement dans l'intensité de douleur, de l'inconfort, changement dans la température et le poids du membre ou l'impression d'avoir un membre manquant) était différent de celui évoqué par la seule condition de conflit (perte de contrôle, sentiments étranges / bizarres, l'impression d'avoir un bras supplémentaire). Finalement, les résultats ont montré qu'il n'existait pas de relation entre le niveau de perturbations sensorielles et motrices évoquées pour un même individu. Contrairement à l'hypothèse qui avait été formulée, la douleur aiguë ne rend pas les individus plus sensibles au conflit sensorimoteur, mais a une influence sur le type et le nombre de perturbations sensorielles induites par le conflit. De plus, les résultats suggèrent que certains processus d'intégration sensorimotrice restent intacts en présence de douleur aiguë, nous permettant de maintenir des comportements moteurs adaptés.

4.2. Abstract

Incongruence between our motor intention and the sensory feedback of the action (sensorimotor conflict) induces abnormalities in sensory perception in various chronic pain populations, and to a lesser extent in pain-free individuals. The aim of this study was to simultaneously investigate sensory and motor disturbances evoked by sensorimotor conflicts, as well as to assess how they are influenced by the presence of acute pain. It was hypothesized that both sensory and motor disturbances would be increased in presence of pain, which would suggest that pain makes body representations less robust. Thirty healthy participants realized cyclic asymmetric movements of flexion-extension with both upper limbs in a robotized system combined to a 2D virtual environment. The virtual environment provided a visual feedback about movements that was either congruent or incongruent, while the robotized system precisely measured motor performance (characterized by bilateral amplitude asymmetry and medio-lateral drift). Changes in sensory perception were assessed with a questionnaire after each trial. The effect of pain (induced with capsaicin) was compared to three control

conditions (no somatosensory stimulation, tactile distraction and proprioceptive masking). Results showed that while both sensory and motor disturbances were induced by sensorimotor conflicts, only sensory disturbances were enhanced during pain condition comparatively to the three control conditions. This increase did not statistically differ across visual feedback conditions (congruent or incongruent). Interestingly however, the types of sensations evoked by the conflict in the presence of pain (changes in intensity of pain or discomfort, changes in temperature or impression of a missing limb) were different than those evoked by the conflict alone (loss of control, peculiarity and the perception of having an extra limb). Finally, results showed no relationship between the amount of motor and sensory disturbances evoked in a given individual. Contrary to what was hypothesised, acute pain does not appear to make people more sensitive to the conflict itself, but rather impacts on the type and amount of sensory disturbances that they experienced in response to that conflict. Moreover, the results suggest that some sensorimotor integration processes remain intact in presence of acute pain, allowing us to maintain adaptive motor behaviour.

4.3. Introduction

To maintain accurate movements that are adapted to the outside world, the sensory feedback arising from our actions is systematically compared to our motor intentions (Blakemore et al., 2000; Frith et al., 2000). While this function is critical to detect unexpected perturbations, correct for inadequate planning and support motor learning, Harris (Harris, 1999) has proposed that a discordance between motor intention and sensory feedback (creating a sensorimotor conflict) may result in the sensation of pain acting as an “error signal”. The most obvious example that has been proposed by Harris to illustrate this theory is the case of phantom limb pain, in which the intention to move the phantom limb cannot result in appropriate sensory feedback from the missing body part. However, sensorimotor conflicts can also arise when the limb is still present. For instance, in complex regional pain syndrome a conflict can arise between the intended movement (e.g. completely open the hand) and the limited movement that can actually be performed (McCabe and Blake, 2008). Interestingly, cancelling out the discordance between motor intention and visual feedback by spatially superposing a mirror image of the non-painful limb on the painful limb can alleviate pain in various chronic pain populations (McCabe, 2011; McCabe et al., 2003b; Mercier and Sirigu, 2009; Ramachandran and Rogers-Ramachandran, 1996). In contrast, creating an experimental sensorimotor conflict with a mirror can transiently exacerbate painful sensations and other sensory disturbances (as feelings of peculiarity, loss of control, perceived extra limb or loss of limb, changes in

weight or temperature) (Daenen et al., 2010, 2012b; McCabe et al., 2007). Changes in motor performance have also been observed during exposure to the mirror feedback, but reports have focused more on the sensory consequences of those changes in performance rather than recording a specific trajectory change (McCabe et al., 2005, 2007). For example, participants with and without chronic pain describe a loss of awareness and control of limbs, and the researchers observe altered limb trajectory and poor bilateral alignment of the limbs (McCabe et al., 2005, 2007).

In healthy volunteers, sensorimotor conflicts produced experimentally generate the same type of sensory disturbances (Daenen et al., 2010; Foell et al., 2013; Roussel et al., 2015), but to a lesser extent to what is observed in chronic pain populations (Daenen et al., 2010; McCabe et al., 2007). These conflicts have even been reported to sometimes induce painful sensations (McCabe et al., 2005), although this remains controversial (Don et al., 2016; Foell et al., 2013). Less robust body representations in the presence of pain could contribute to explain this difference in the intensity of the response to sensorimotor conflicts between individuals with chronic pain and healthy individuals, as well as altered sensory perception and motor performance that are often observed in chronic pain populations (Lotze and Moseley, 2007; Nijs et al., 2012).

Indeed various chronic pain states are associated with alterations in sensory perception and body representations such as an overestimation of the size of the painful limb (Lewis et al., 2007; Nishigami et al., 2015; Peltz et al., 2011), an altered sense of position (Gelecek et al., 2006; Lewis et al., 2010; Moseley, 2008) and movement (Roosink et al., 2015a). These alterations in body representations have sometimes been reported to be associated with the severity of motor disturbances observed in chronic pain populations (Bank et al., 2013a; Hamacher et al., 2015). In healthy volunteers, the induction of experimental acute pain can also transiently alter body representations, as shown by shifts in the subjective body midline toward the painful side (Bouffard et al., 2013), overestimation of the size of the painful limb (Gandevia and Phegan, 1999) and altered sense of position (Eva-Maj et al., 2013). Finally, patients with chronic pain have altered somatosensory (Flor et al., 1997; Di Pietro et al., 2013) and motor (Lotze et al., 2001; Maihöfner et al., 2007) cortical representations. A recent study has shown that the presence of acute pain enhances the corticospinal excitability changes induced by subsequent transient deafferentation of the hand (Mavromatis et al., 2016). Together, these results support the view that pain might make the body representations more plastic, both at the cortical and perceptual level.

The general objective of this study was to assess sensory and motor disturbances induced by sensorimotor conflicts, and to test whether these disturbances are influenced by the presence of experimental pain. We

hypothesized that both sensory and motor disturbances would be increased in presence of pain, which would support the idea that pain makes body representations less robust. To test this hypothesis, participants realized cyclic asymmetric movements of flexion-extension with both upper limbs in a robotized system combined with a 2D virtual environment. The virtual environment allowed the provision of visual feedback about movements that were either congruent or incongruent, while the robotized system allowed precise measurement of motor performance (in addition to subjective perception of the participant), before and during exposure to different types of visual feedback (VF). The effect of experimental pain was compared to three control conditions (no somatosensory stimulation, tactile distraction and proprioceptive masking) to ensure that the effect of pain was not due to a simple distraction or to an impact of pain on the integration of proprioceptive information. Indeed, integration of proprioceptive information has been reported to be altered in the presence of pain. (Eva-Maj et al., 2013; Lee et al., 2010; Sheeran et al., 2012).

A secondary objective was to determine whether the amount of sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts was associated with the extent of motor disturbances.

4.4. Material and Methods

4.4.1. Participants and ethics statement

Thirty healthy caucasian participants (26 right-handed as determined in the Edinburgh Inventory Test (Oldfield, 1971) – 15 females – mean+SD age: 27.7±5.9 years) were recruited from Laval University. None of them had a history of visual, nervous system or musculoskeletal disease that could affect task performance. All participants provided their written informed consent prior to admission to the study. The experiment was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the local ethical review board (Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Canada, n°2015-461).

4.4.2. Study design

The experiment was conducted on two experimental sessions separated by 6.9±2.7 days (Figure 4-1a). In total, each participant was exposed to 16 experimental conditions (described in details in Section 2.4) presented in a

factorial within-subject design: [Somatosensory conditions (“No Stimulation” or “Tactile Distraction” or “Proprioceptive Masking” or “Experimental Pain”)] x [Visual conditions (“Congruent Visual Feedback (VF)” or “No VF” or “Flipped VF” or “Mirror VF”)].

In each of the two sessions, participants realized two blocks of trials, each block corresponding to one of the four somatosensory conditions (No Stimulation, Tactile Distraction, Proprioceptive Masking or Experimental Pain, Figure 1b). Each block included 8 trials, i.e. two trials of each of the 4 visual conditions (Congruent VF, No VF, Flipped VF or Mirror VF, see Figure 4.2) presented in a pseudo-random order. Note that given that the effect of experimental pain (induced with capsaicin) does not vanish immediately after the removal of the capsaicin cream, the Experimental Pain condition was systematically the last block in the session. However, the order to the four somatosensory conditions was counterbalanced in such a way that the average rank of all somatosensory conditions was similar. Each participant performed a total of 32 experimental trials (4 Visual conditions X 4 Somatosensory conditions X 2 trials) over the two sessions (i.e. 16 trials by session).

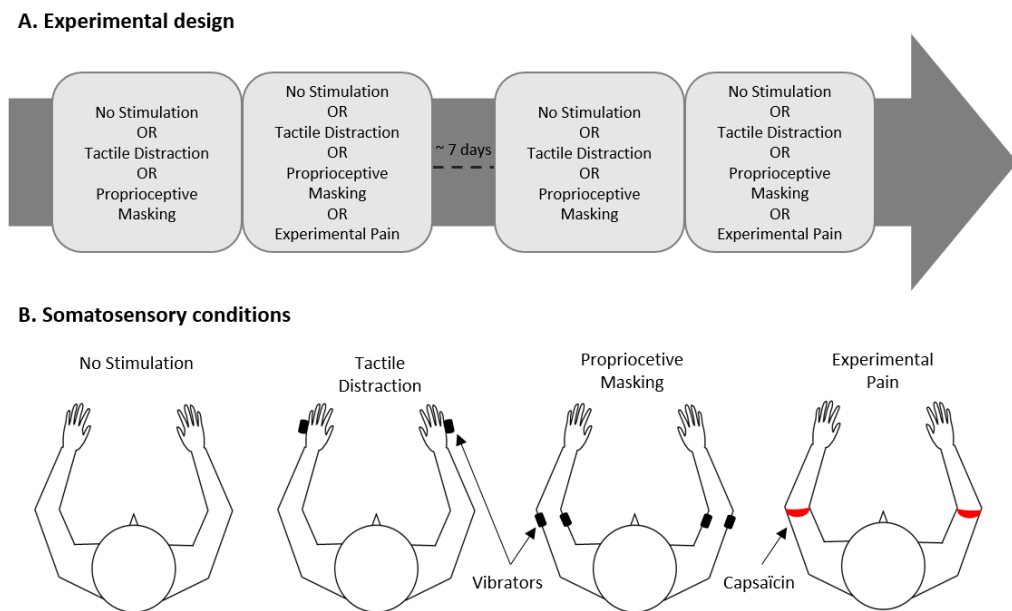


Figure 4-1: Experimental design

(a) The experiment was carried out on two experimental sessions separated by approximately 7 days for each participant. Each session comprised two blocks of trials, one block corresponded to one of the four somatosensory conditions. (b) Somatosensory conditions. Black and red rectangles indicate the site of application of vibrators or capsaicin cream, respectively.

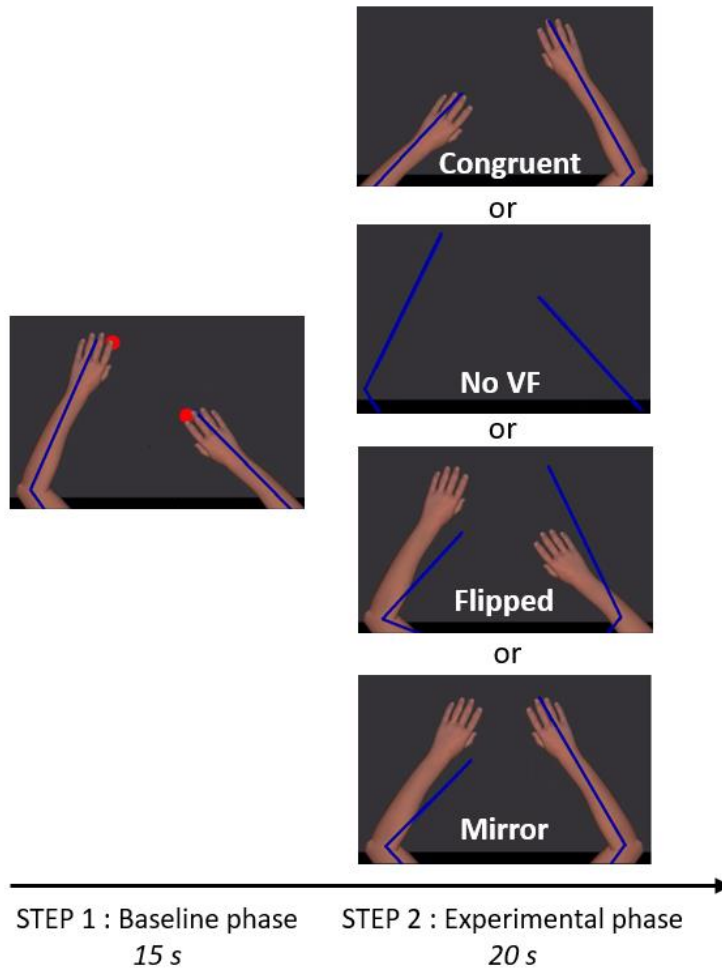


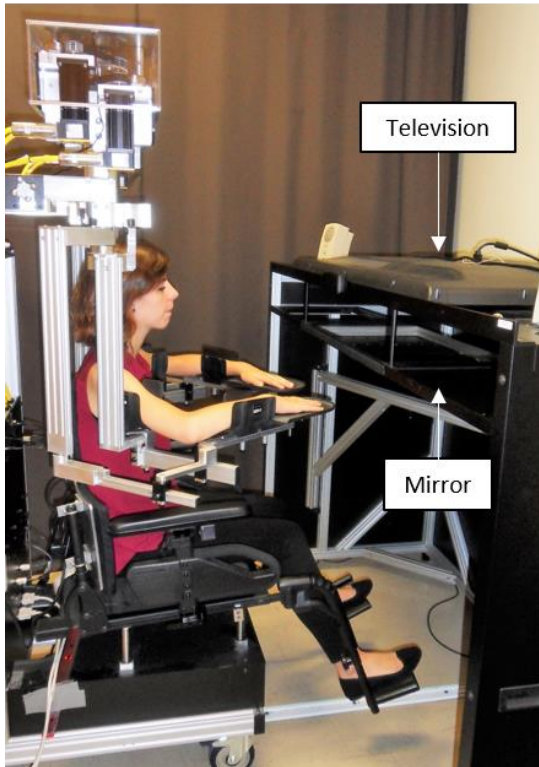
Figure 4-2: Trial timeline and visual conditions

The participant saw exclusively the virtual upper limbs (Step 1 and 2) as well as the red targets (Step 1). Blue lines depict the real position of the upper limbs. The size and the centre of rotation of virtual upper limbs were adjusted to correspond to the real upper limbs of the participant. In Step 1, two red targets were alternating in anti-phase at 1.25 Hz and participants were instructed to reach successively toward the targets, in order to create a bilateral anti-phase movement. In Step 2, the red targets were disappearing and one of the four visual conditions depicted was presented, providing either congruent or incongruent visual feedback (VF) about the limb movement.

4.4.3. Instrumentation and experimental task

The experiment was conducted using the KINARM (BKIN Technologies, Kingston, Ontario, Canada; see Figure 4-3a), a robotized bilateral exoskeleton that allows combined movements of the shoulder (horizontal abduction-adduction) and elbow (flexion-extension) joints in order to move upper limbs (ULs) in the horizontal plane. A 2D virtual environment (47") created the illusion of two virtual ULs replacing participant's ULs (with appropriate vision of depth), that were always obstructed from view (Dexterit-E software version 3.4.2; Figure 4-3b). These virtual ULs that were driven by participant' ULs in real-time provided the possibility to manipulate the visual feedback given to the participant in a much more flexible manner than the mirror box set-up that is typically used in this type of experiments: we had the possibility to program virtual ULs to move synchronously or asynchronously with the real movement of the participant, or to disappear, giving us an ideal scenario to create varied sensorimotor conflicts while recording the impact of these conflicts on the movement of each UL. Joint angular positions for both the shoulder and elbow were obtained from KINARM motor encoders and sampled at 1 kHz, and the position of the index was computed in real-time. Data processing was made with Matlab (MathWorks, R2011b).

A



B

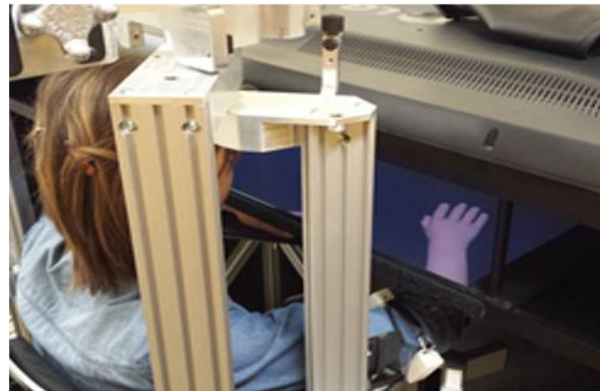


Figure 4-3: Experimental set up

Exoskeleton robot (a) and 2D virtual environment (b) are the 2 elements of the KINARM. The exoskeleton is fitted to the anthropometric characteristics of the participant. The virtual environment consists in the projection of virtual upper limbs on a semi-transparent mirror (47") thanks to a television. Upper limbs rest on the exoskeleton under the semi-transparent mirror and are obstructed from the participant' view.

Each session began with two trials of familiarization with the motor task (35 sec each), in which the virtual ULs reproduced faithfully the movement of the participants' ULs (corresponding to Step 1 described below). Figure 4-2 illustrates the task that was then used throughout the experiment and comprised two steps. Before each trial, participants had to position their ULs on two green targets (2 cm of diameter) corresponding to an angular position of 85° for the elbows and 40° for the shoulders.

In Step 1 (baseline phase, 15 seconds), the virtual ULs were always congruent with the position of the real ULs. Two red targets (2 cm diameter) were appearing and alternating in anti-phase at 1.25 Hz. Location of the red

targets was 10 cm anterior or posterior to the position of the green targets. Participants were instructed to reach successively toward red targets, in order to create a bilateral anti-phase movement (i.e. when one UL was in its peak of flexion, the other was in its peak of extension, with an endpoint movement amplitude of 20 cm in the antero-posterior axis for each UL). Participants were instructed to execute a fluid movement, without stopping on the red targets. To help participants to follow the rhythm, a metronome beat the time every 800 ms. Red targets were only present during this step, in order to help the participant to achieve the expected movement amplitude, but the metronome beat was maintained until the end of Step 2 to help keeping the rhythm. After the baseline phase (Step 1) and just before the experimental phase (Step 2), the red targets and the virtual ULs were disappearing for 0.8 seconds, while the metronome was still beating.

In Step 2 (experimental phase, 20 sec), one of the four visual conditions (Congruent VF, No VF, Flipped VF or Mirror VF) was presented. Except in the No VF condition, in which the screen remained completely black, participants were seeing their virtual ULs (although the position / movement was not necessarily congruent with their movements). Participants were instructed to continue to do the same movement and to always look at both virtual ULs, even if the visual condition was troubling (see Supplementary Material for a video of an experimental trial).

At the end of each trial, participants had to respond to questions about their sensations and perceptions in their ULs during the experimental phase.

4.4.4. Experimental conditions

Visual conditions (present only in Step 2)

Four visual conditions were studied (Figure 4-2), one control condition (Congruent VF) and three sensorimotor conflict conditions (No VF, Flipped VF and Mirror VF):

- 1) *Congruent VF*: the virtual UL reproduced faithfully the movements of the participant;
- 2) *No VF*: participants were watching a black screen (with eyes open);

3) *Flipped VF*: the left virtual UL reproduced the movement of the right UL and the right virtual arm reproduced the movement of the left UL;

4) *Mirror VF*: both virtual ULs reproduced the movement of the non-dominant UL.

Somatosensory conditions (present through both Step 1 and Step 2)

Four somatosensory conditions were studied (Figure 4-1b):

1) *No stimulation*: no somatosensory stimulation applied to the ULs;

2) *Tactile Distraction*: a 40-Hz vibration was applied on each hand (5th metacarpal; irrelevant to the task performed) to control for attentional effects related to the application of somatosensory stimuli to ULs;

3) *Proprioceptive Masking* was achieved by co-vibrating the biceps and triceps of both ULs at 40 Hz. Vibration preferentially activates muscle spindle endings (Roll and Vedel, 1982). When the vibration is applied to a single muscle, illusory movements or a reflexive contraction can be elicited (Calvin-Figuière et al., 1999). However, when the vibration is applied equally to agonist-antagonist muscles these effects are cancelled out and the co-vibration method degrades proprioceptive responsiveness (Bock et al., 2007). Although the preferential frequency used is 80 Hz (Bock et al., 2007), 40 Hz is sufficient to degrade proprioception (Chancel et al., 2016b; Cordo et al., 1995) without inducing discomfort (to maintain a clear distinction with the Experimental Pain condition). When vibrators were installed, biceps and triceps were first stimulated separately to evoke an illusory movement of extension and flexion, and then we ensured that co-vibration cancelled out these illusory movements. All participants except one reported illusory movements when the biceps or triceps were stimulated separately, and this illusion was always cancelled out during co-vibration;

4) *Experimental Pain* was induced with a single topical application of 1% capsaicin cream. A thin layer (~1 mm) of cream forming a 1cm ring was applied around the upper arm, just proximal to the elbow, on both ULs. This location was selected because elbow joints were the most directly involved in the motor task performed by the subject, and that location was visible on the virtual ULs. Moreover, the fact that capsaicin was applied all around the arm creates a penetrating and irradiating burning sensation, which aimed to reproduce neuropathic pain. When the capsaicin cream was applied, participants were required to verbally rate their pain intensity using a

numeric pain rating scale (NPRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (the worst pain imaginable). Experimental block began when the pain reached an intensity of 5/10 for both ULs, or when the pain reached a plateau (average of 18 ± 4 min). The average of pain intensity reported at the beginning of the experimental block was 5.4 ± 1.6 for the left arm, 5.3 ± 1.6 for the right arm, and did not differ between both ULs ($p=0.96$).

4.4.5. Measures and data analysis

Each outcome was expressed as a change from the baseline phase in order to cancel out any direct effect that the somatosensory condition could have had on the movement or the perception of the limb.

Sensory disturbances

After each trial, participants had to verbally answer to nine yes-no questions: *"In the last trial, when the red targets were not present, did you feel any change or the appearance of...?"* (i.e. dichotomic choice without intensity rating, but with the possibility to add comments). Questions were targeting perceptions of pain, discomfort, losing a limb, temperature change, weight change, having an extra limb, losing control, peculiarity or any other sensations. Participants had to report any changes from the baseline phase, meaning for example that in the Experimental Pain condition, participants were instructed to answer no to the question about pain if the pain level was similar between the baseline period and the experimental condition. This questionnaire is based on previous studies assessing the impact of sensorimotor conflict on sensory disturbances in healthy volunteers (Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005) and in chronic pain populations (McCabe et al., 2007) using open questions. The descriptors obtained through open questions in these studies were used to produce yes-no question for the present study, allowing quantification of the changes induced in the sensations across conditions. However the last question (to report any other changes) allowed participants to report changes that were not covered by the questionnaire. A total score for the nine items was computed, corresponding to the mean percentage of sensory disturbances. For one experimental condition, a score of 0% indicated that the participant experienced no sensory disturbances for the nine items on the two trials. A score of 100% indicated that the participant experienced sensory disturbances on every item in both trials.

Motor performance

Two main outcomes were used to assess motor performance, both based on the position of the endpoint (index finger):

Amplitude asymmetry between both upper limbs: y-coordinates for both indexes were encoded for each peak of flexion and extension. For each movement half-cycle, the amplitude on the y-axis was extracted for each UL, and then the absolute difference between both ULs was calculated (see Figure 4-6 for an example).

Medio-lateral drift: for each movement half-cycle, the x-coordinate of the maximal deviant point was extracted. The difference between the highest (i.e. most lateral point) and the lowest (i.e. most medial point) values was then calculated to obtain the range of the medio-lateral drift. Values of both ULs were pooled because they did not differ ($p=0.19$) (see Figure 4-6 for an example).

The motor performance for both outcomes in the Baseline phase are presented in Supplementary Material (Figure 4-8). Both motor outcomes were expressed as a change from the baseline phase in order to cancel out effects of the somatosensory condition, as we were not interested in the effect of vibration or pain on motor control per se, but rather on alteration in motor performance induced by the conflict. Such normalization was needed as there was a small, but significant, effect of somatosensory condition on the amplitude asymmetry ($p<0.01$), less asymmetry being observed in Tactile Distraction condition compared to the three others ($p<0.05$). No effect of somatosensory condition was observed for medio-lateral drift ($p=0.20$). Change from baseline was calculated by subtracting the performance during the last 10 seconds of the baseline phase from the performance during experimental phase. A positive value indicates a degradation of motor performance (i.e. more interlimb amplitude asymmetry or more medio-lateral drift) and a negative value an improvement.

4.4.6. Statistics

Sensory disturbances and the two motor outcomes were analysed using 4 x 4 repeated-measures analyses of variance (rmANOVA). Post-hoc tests were performed using Tuckey's correction for multiple comparisons. Statistical significance was set at $p<0.05$. P-values were Huynh–Feldt corrected for sphericity when necessary.

Mean \pm standard deviation are reported in the results. Statistical analysis was performed with R software (version 3.1.2).

To answer the secondary objective of the study – to determine whether the sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts were associated with motor disturbances – participants were arbitrarily split into two equal groups ($n=15$ / group), that were named the Minimal and the High disturbances group (see Figure 4-7a). The three sensorimotor conflict conditions were pooled together to classify participants according to their sensitivity to conflicts during No Stimulation and Experimental Pain conditions. Then, the effect of Group on motor outcomes was tested with t-test.

4.5. Results

4.5.1. Sensory disturbances

The rmANOVA revealed a strong main effect of vision ($p<0.0001$, $\eta_p^2=0.42$). As it can be seen on Figure 4-4, participants reported more sensory disturbances in conditions of sensorimotor conflicts (Flipped VF= $15\pm 14\%$, Mirror VF= $15\pm 16\%$, No VF= $9\pm 13\%$) than in Congruent VF ($3\pm 5\%$, $p<0.05$). Flipped and Mirror VF did not differ from each other ($p=0.99$), but both induced more sensory disturbances than No VF condition ($p<0.05$). Furthermore, a main effect of somatosensory condition was observed ($p<0.001$, $\eta_p^2=0.24$). Experimental Pain ($15\pm 16\%$) induced more sensory disturbances than Proprioceptive Masking ($8\pm 11\%$, $p<0.001$), Tactile Distraction ($10\pm 11\%$, $p<0.001$) and No Stimulation ($9\pm 11\%$, $p<0.001$) conditions. Proprioceptive Masking, Tactile Distraction and No Stimulation conditions did not differ from each other ($p>0.75$). Finally, no significant interaction was observed between somatosensory and visual conditions ($p=0.60$).

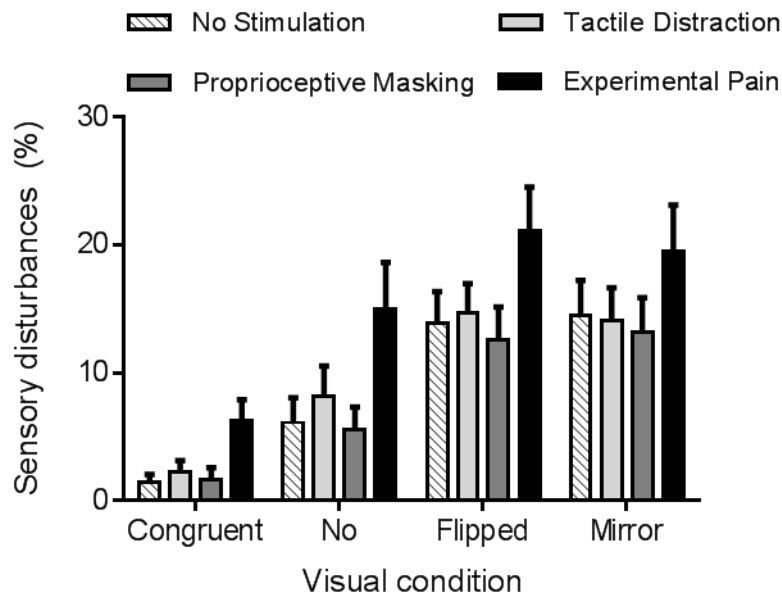


Figure 4-4: Average amount of sensory disturbances reported in each experimental condition
 Error bars represent the standard error of the mean.

As Proprioceptive Masking and Tactile distraction conditions did not differ from the No Stimulation condition, further comparisons focused solely on the differences between Experimental Pain and No Stimulation conditions. Figure 4-5 displays the number of individuals who reported each specific type of disturbance in each visual condition. Note that no statistical analyses were undertaken due to the large variability across items and the fact that the proportion of participants reporting a given item was often low: these results should therefore be considered as exploratory. During sensorimotor conflicts (No VF, Flipped VF and Mirror VF), participants reported mainly a sensation of loss of control, peculiarity and the perception of having an extra limb. However, the occurrence of these three items was not influenced by the presence of Experimental Pain. It was rather the disturbances related to changes in intensity of pain or discomfort, changes in temperature (hotter or colder, depending on the participant) or the impression of a missing limb that appeared to differ between Experimental Pain and No Stimulation condition. Such effects were observed in the three conditions of sensorimotor conflict. Importantly very few participants reported disturbances related to changes in intensity of pain in the Congruent VF condition performed in the presence of Experimental Pain, which shows that the participants understood well that they were expected to report only pain increases, and not pain sensations per se (which were obviously

present in all Experimental Pain trials). The other disturbances experienced by participants during sensorimotor conflicts were nausea, dizziness and numbness in the hand. Finally, when Experimental Pain was applied 5 participants reported the perception of an extra limb like “having a phantom hand” in the No VF condition.

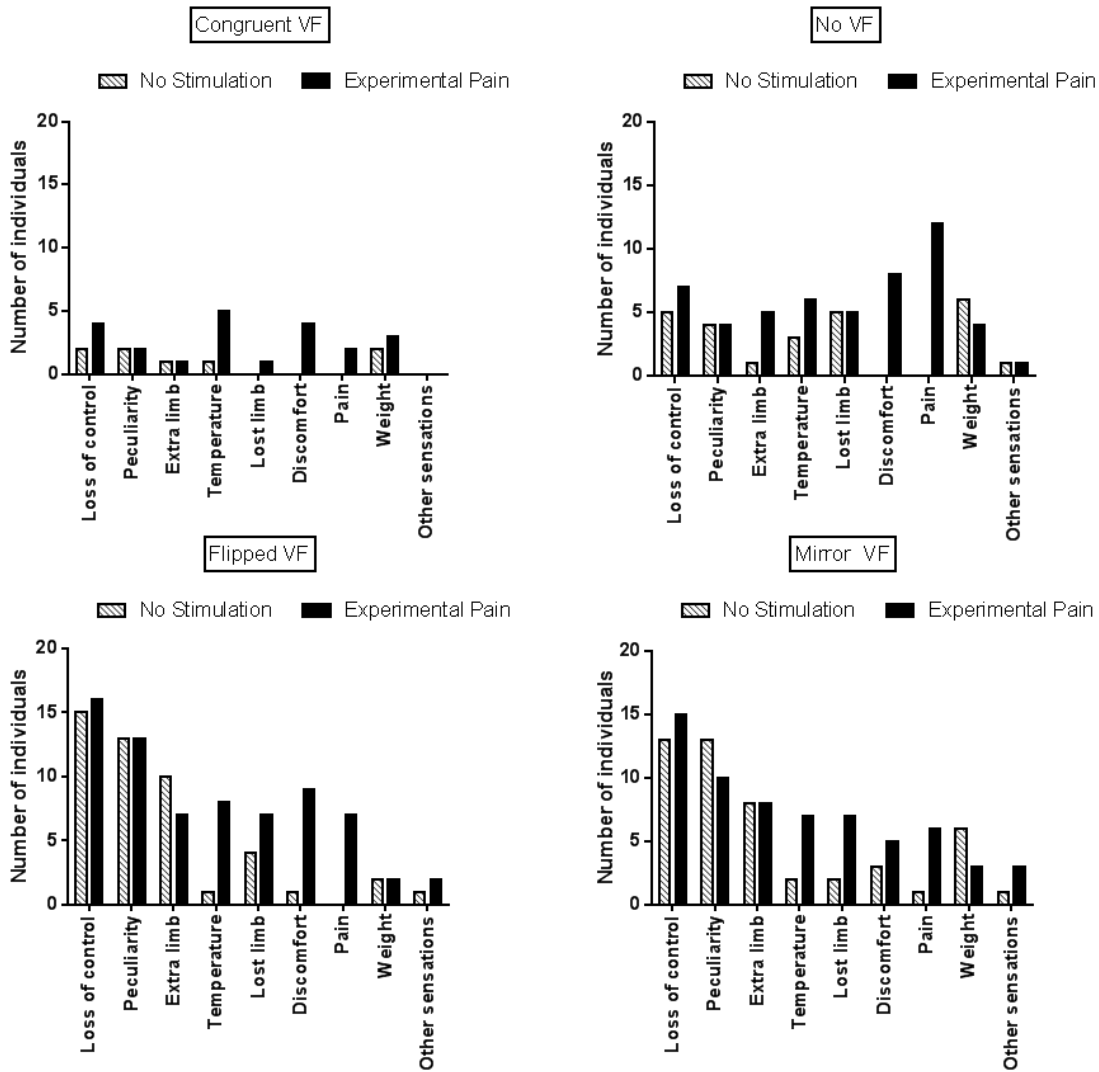


Figure 4-5: Number of individuals who reported at least one disturbance for a given item, reported as a function of the experimental condition.

4.5.2. Motor performance

Figure 4-6a provides an example of motor disturbances induced by sensorimotor conflicts in the absence of somatosensory stimulation for two representative participants. Visual inspection of the data shows that motor disturbances are observed both in the antero-posterior and in the medio-lateral axis, and illustrates how the two motor outcome variables (Amplitude asymmetry and Medio-lateral drift) capture these disturbances. Moreover, we can see that motor disturbances differ according to the visual condition, and that some variability is present across participants. Finally, motor disturbances in the Congruent VF comparatively to the Baseline phase are observed and are explained by the fact that the red targets were disappearing during the Experimental phase (in order to avoid visual cues about errors in the conflict conditions).

Amplitude asymmetry

A significant main effect of vision ($p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.29$) was observed. As shown on Figure 4-6b, the asymmetry was larger in the Mirror VF condition (1.4 ± 1.9) than in the Congruent VF (0.4 ± 1.2 , $p < 0.0001$), No VF (0.4 ± 1.3 , $p < 0.0001$) and Flipped VF (0.4 ± 1.5 , $p < 0.0001$) conditions. In Mirror VF, the dominant UL (for which incongruent visual feedback was provided) did smaller movements than the non-dominant UL (for which congruent visual feedback was provided). Congruent VF, No VF and Flipped VF conditions were not statistically different ($p > 0.99$). The somatosensory condition had no significant effect on Amplitude asymmetry ($p = 0.54$) and no significant interaction was observed between the somatosensory and the visual conditions ($p = 0.93$).

Medio-lateral drift

The rmANOVA revealed a main effect of vision ($p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.36$). As shown on Figure 4-6c, participants drifted more in Flipped VF (3.6 ± 2.4 cm) than in the three other conditions ($p < 0.05$). Moreover, Mirror VF (2.1 ± 1.7 cm) and No VF (2.7 ± 2.2 cm) did not differ statistically from each other ($p = 0.26$), but only No VF differed statistically from Congruent VF (1.5 ± 1.4 cm, $p < 0.05$). However, there were no significant main effect of somatosensory conditions ($p = 0.20$) and no significant interaction between visual and somatosensory conditions ($p = 0.31$).

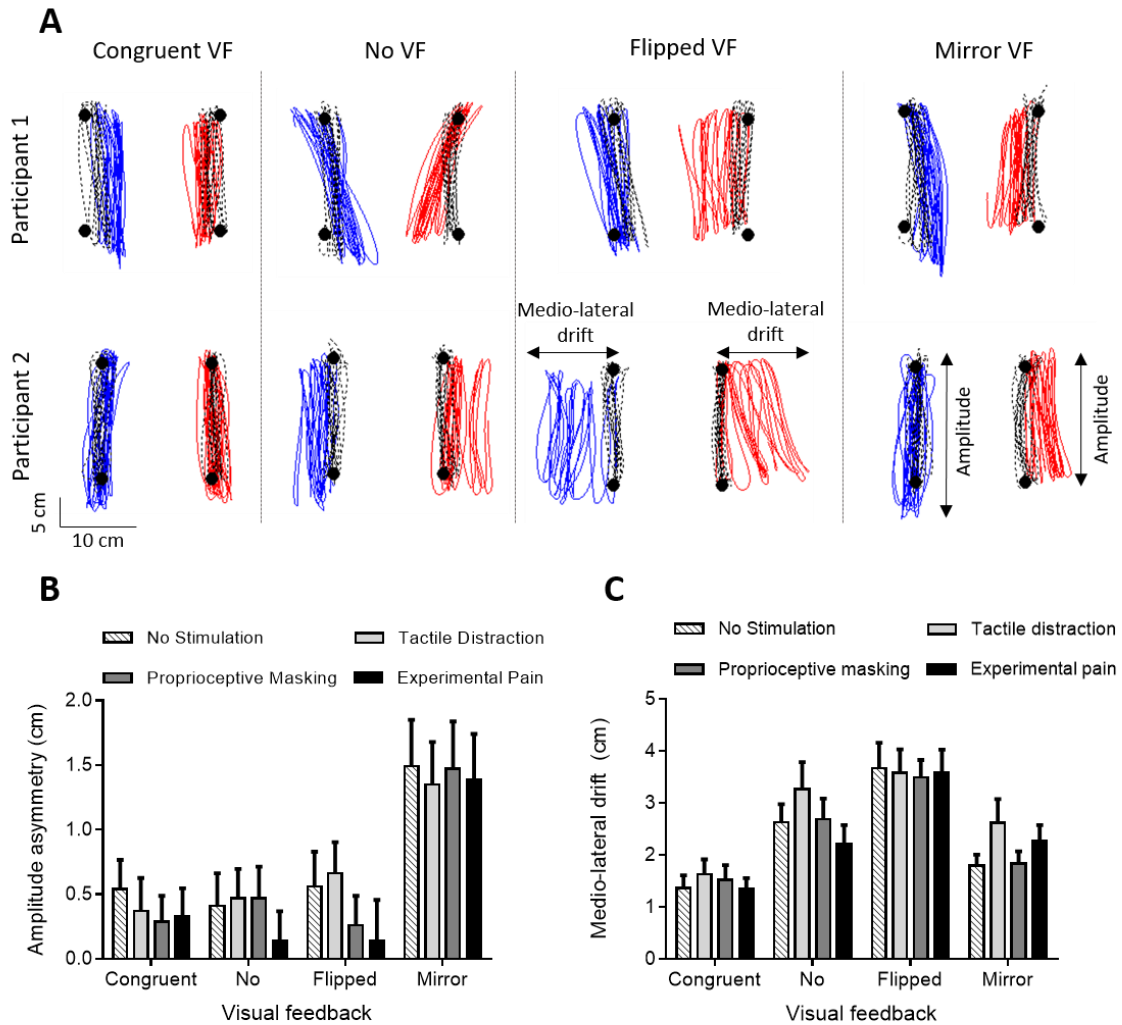


Figure 4-6: Motor disturbances

(a): Individual data for two representative participants, in absence of somatosensory stimulation. Black circles and black dashed lines represent respectively targets and trajectory of ULs during the baseline phase (Step 1). Blue and red lines represent respectively the trajectory of the left and right ULs during the experimental phase (Congruent VF, No VF, Flipped VF or Mirror VF - Step 2). (b) & (c): Amplitude asymmetry between left and right ULs (B) and medio-lateral drift (C). A positive value indicates a degradation of motor performance relative to baseline. Error bars represent the standard error of the mean.

4.5.3. Perception and motor performance

Figure 4-7a shows the variability in the amount of sensory disturbances experienced across participants in condition of sensorimotor conflicts during No Stimulation somatosensory condition, ranging from 0% (no disturbances at all in the three sensorimotor conflict conditions) to 42.6%. Based on this average score of sensory disturbances, participants were arbitrarily split in to two equal groups to explore factors related to the sensitivity to sensorimotor conflicts as assessed by sensory disturbances. No difference was observed between the Minimal and the High disturbances group in terms of gender and age ($p=0.96$). To explore whether groups also differed on the amount of motor disturbances, they were compared on the motor outcome that was the most sensitive to each type of conflict, i.e. the medio-lateral drift for No VF (Figure 4-7b) and Flipped VF (Figure 4-7c) conditions and amplitude asymmetry for the Mirror VF (Figure 4-7d). No significant difference was observed on motor performance between the Minimal and the High disturbances groups for any of the sensorimotor conflict in the No stimulation condition (Figure 4-7). The same result was observed for the Experimental Pain condition, (all $p>0.32$; Supplementary Material, Figure 4-9). Importantly, the intensity of pain reported by both groups following the application of capsaicin was similar ($p=0.84$).

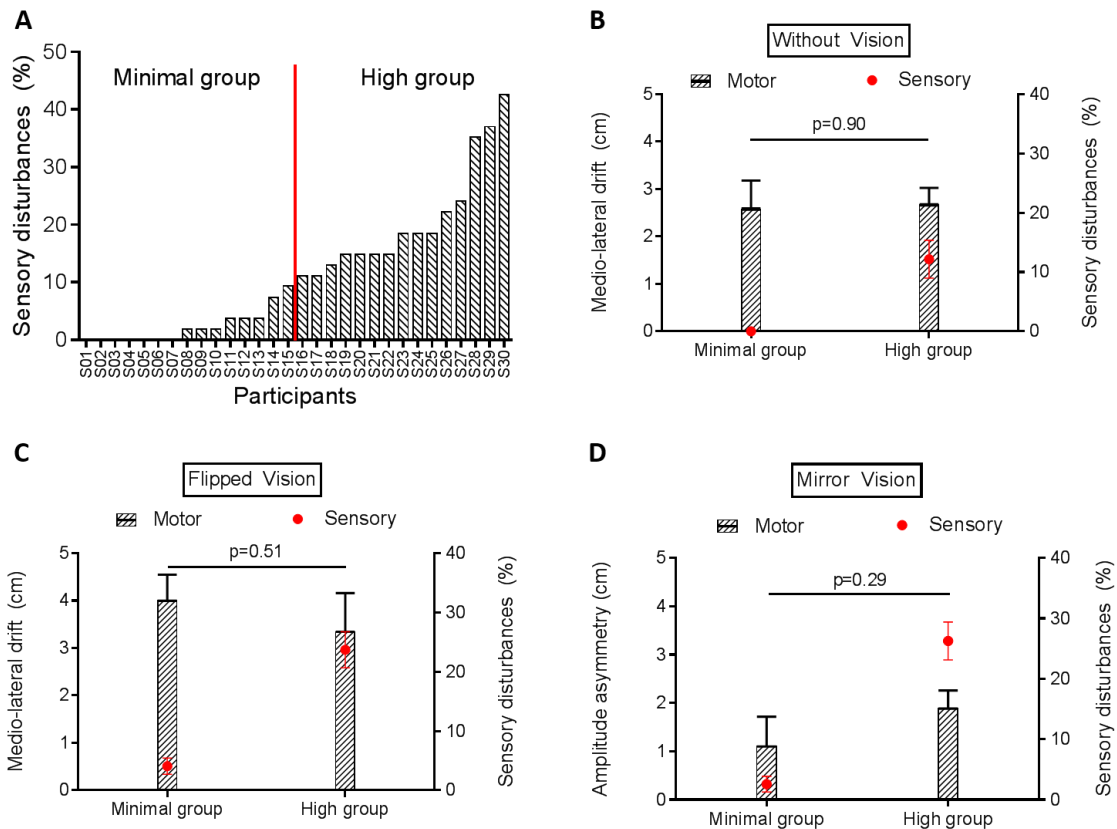


Figure 4-7: Motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in the No Stimulation condition

Panel (a) represents the amount of sensory disturbances across participants for the three sensorimotor conflict conditions during No Stimulation condition. Panel (b) and (c) compares the average medio-lateral drift (black bars) and amount of sensory disturbances (red circles) between groups with Minimal vs. High sensory disturbances, in the No VF and Flipped VF conditions, respectively. Panel (d) compares the average amplitude asymmetry (black bars) and amount of sensory disturbances (red circles) between groups with Minimal vs. High sensory disturbances in the Mirror VF condition. Error bars represent the standard error of the mean. P-values are reported only for motor disturbances (as groups were formed based on amount of sensory disturbances).

4.6. Discussion

While previous studies on sensorimotor conflicts have focused only on evoked sensory disturbances in pain-free individuals and chronic pain patients, the two main original contributions of the present study were to

investigate simultaneously sensory and motor disturbances evoked by such conflict, as well as to assess how they are influenced by the presence of acute pain. Results of the present study show that looking at virtual ULs which provide visual feedback about movement that is incongruent with our actual movement induces sensory and motor disturbances in healthy participants. Contrary to what we hypothesized – that both motor and sensory disturbances would increase in the presence of pain – only sensory disturbances were enhanced during the experimental pain condition comparatively to the three control conditions (no stimulation, tactile distraction or proprioceptive masking). Moreover, this increase did not depend on the visual feedback condition (congruent or incongruent). Finally, results show that motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts are not related with each other.

Sensory disturbances reported by the participants, involving mainly perceptions of loss of control, of peculiarity or of having an extra limb, are consistent with previous studies in which sensorimotor conflicts were induced with a mirror (Daenen et al., 2010; Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005; Roussel et al., 2015). Sensory disturbances were also reported during the Congruent VF, but significantly less than in condition of sensorimotor conflicts. This could be explained by the fact that although virtual ULs were realistic in shape and adjusted to the arm's length of each participant, the match with the real arms was never perfect, thus creating a minor sensorimotor conflict. Moreover, our results showed that even in the absence of visual feedback (i.e. when virtual ULs, present during Step 1, were suddenly disappearing during Step 2) participants reported more sensory disturbances than in the Congruent VF condition, but to a lesser extent than Flipped and Mirror VF. In line with this result, individuals with fibromyalgia report increased sensory disturbances when they close their eyes, including the perception of an extra limb. The induction of sensory disturbances by sensorimotor conflicts is a large and robust effect: 42 % of the variance in sensory disturbances was explained by the visual condition in our study, and similar effects have been reproduced several times both in healthy participants (Daenen et al., 2010; Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005; Roussel et al., 2015) and in chronic pain populations (Daenen et al., 2010, 2012b; McCabe et al., 2007). It supports the idea that sensory disturbances might be acting as a warning signal when a discordance occurs between our motor intentions and the sensory feedback of the action. It has been suggested that a sensorimotor conflict can be sufficient to trigger painful sensations in healthy subjects (Harris, 1999; McCabe et al., 2005, 2009), but this remains controversial (Don et al., 2016). In our study, only one participant out of thirty reported painful sensations in the No Stimulation condition, supporting the idea that painful sensations can sometimes be elicited with sensorimotor conflicts in healthy individuals (McCabe et al., 2005), but that this is the exception rather than the rule.

The presence of acute pain, but not of other sensory manipulations, was found to enhance sensory disturbances in all visual conditions, including conditions of sensorimotor conflicts, consistent with the fact that chronic pain populations report more sensory disturbances than pain-free individuals (Daenen et al., 2012b; McCabe et al., 2007). However, no statistically significant interaction between visual and somatosensory conditions was observed, which questions whether this effect was specific to the situation of sensorimotor incongruence. An aspect that makes quantitative comparisons between conditions difficult in this type of study is the fact that although a large proportion of individuals report abnormal sensations in response to conflict, different types of disturbances are experienced and simply counting the number of sensations reported is certainly an imperfect approach. It is possible that some types of sensations (e.g. discomfort, pain, lost limb) reflect a higher degree of disturbance than others (e.g. change in weight or temperature). Interestingly, items that were the most sensitive to sensorimotor conflicts in the absence of pain (loss of control, feelings of peculiarity, perception to having an extra-limb) were not increased in the presence of experimental pain. New types of sensations (changes in intensity of pain or discomfort, changes in temperature or the impression of a missing limb) were rather appearing, mainly in the three conditions of conflict. This suggests that, contrary to our initial hypothesis, pain does not make individuals generally more sensitive to sensorimotor conflicts. Based on this hypothesis, we would have expected to see an increase in the frequency of reports of the type of sensations that were typically evoked by the conflicts in the absence of experimental pain. Our results rather suggest that while pain does not make people more sensitive to the conflict itself, it impacts on the type and amount of sensory disturbances that they experienced in response to that conflict. This idea is supported by a recent study comparing EEG cortical sources in healthy subjects under conditions of sensorimotor congruence or incongruence, while taking into account the amount of discomfort generated during sensorimotor incongruence (Nishigami et al., 2014). Interestingly, they reported that sensorimotor incongruence was associated with increased activation in the right posterior parietal cortex, irrespective of whether discomfort was experienced or not. However, individuals who were highly sensitive to discomfort exhibited more activation in two pain-related areas: anterior cingulate cortex and posterior cingulate cortex. In light of these results, we could hypothesize that in the presence of acute pain, the effect of the sensorimotor conflict on posterior parietal cortex activity would not be modified (i.e. no change in the sensitivity to conflict per se) but that the activity in pain-related areas would be increased, resulting in a different (and larger) set of sensory symptoms.

In contrast with our observations in acute pain, comparison between individuals with fibromyalgia and healthy controls suggests that chronic pain results in an increase in the frequency of reports of the disturbances that are

typically evoked by sensorimotor conflict, in addition to sensory disturbances that appear to be more pain-specific (McCabe et al., 2007). This might indicate that chronic pain, but not acute pain, make individuals more sensitive to sensorimotor conflicts. This difference between acute and chronic pain could be explained by the fact that parietal dysfunctions has been reported in individual with chronic pain (Cohen et al., 2013; Kim et al., 2015), and that sensorimotor incongruence is associated with increased parietal activations (Nishigami et al., 2014).

Results on motor disturbances evoked by the sensorimotor conflicts also contradict the hypothesis that acute pain makes individuals generally more sensitive to sensorimotor conflicts. If it was the case, we would expect to see an impact of pain on both sensory and motor disturbances, while no effect of pain on motor disturbances was observed. This, and the observation that the amount of sensory disturbances perceived is not indicative of the amount of motor disturbances exhibited suggest that sensory and motor disturbances depend on different mechanisms. These results indirectly support the multiple body representations model, which dissociates the body schema governing the motor action, and the body image underlying the perceptual judgement. This theory was built according the Perception-Action model (Haffner and Goodale, 1998) which suggests a dissociation between the “where”- *ventral pathway* – and the “what” – *dorsal pathway*. Although this theory of multiple body representations originally explained pathological cases like deafferentation or neglect syndrome (Paillard, 1999; de Vignemont, 2010), it had been shown that such dissociation also exists in healthy volunteers (Kammers et al., 2009). In light of that theory, our results would be interpreted as indicating that acute pain alters body image (perceptual judgement), but without impacting on body schema. This suggests that some sensorimotor integration processes remain intact in the presence of pain which allows us to maintain adaptive motor behaviour, a view supported by two recent studies showing that acute pain does not interfere with sensorimotor integration as measured by short afferent inhibition paradigm (Burns et al., 2016; Mercier et al., 2016).

Some limitations of the present study need to be highlighted. First, it is surprising that no effect of co-vibration was observed on motor performance, questioning whether proprioceptive masking was effectively achieved. Although the preferential frequency used for co-vibration is 80 Hz (Bock et al., 2007), we used a 40 Hz frequency to avoid inducing discomfort (to maintain that condition independent of the Experimental Pain condition). However, the lack of effect of bilateral co-vibration on motor performance does not necessarily indicate that proprioception was not degraded, as previous studies showing a degradation of bimanual coordination used co-vibration on only one UL, therefore creating an asymmetry on the proprioceptive feedback from both sides (Brun

and Guerraz, 2015; Metral et al., 2014; Swinnen et al., 2003). Second, for the sensory perception questionnaire performing statistical analyses for each item was considered inappropriate in view of the large inter-subject variability, therefore these results should be interpreted cautiously. For future studies, using a scale that allows the assessment of the intensity of the disturbances (e.g. a Likert scale) rather than a binary answer (yes-no question) might provide more sensitivity. Another interesting approach would be to measure objectively the sensory disturbances induced by sensorimotor conflict, e.g. change in skin temperature (Moseley et al., 2013). Third, although all participants exhibited motor disturbances in presence of sensorimotor conflicts, the exact manner in which the movement disorganized was quite variable from one subject to another. Although we have been able to successfully identify motor outcomes that were sensitive to the visual condition, it is possible that these variables were not the most sensitive to the effect of pain. The use of a simpler motor task, for example a unilateral task (which is not possible to do with a mirror but could be achieved with virtual reality) or of a single-joint bilateral task, might allow to decrease inter-subject variability and therefore increase the sensitivity of the measure for future studies. Finally, tonic pain was used in order to mimic a neuropathic pain condition, as sensory disturbances are predominantly reported in populations with neuropathic pain. Using a phasic pain model, in which the occurrence of pain would be related to a specific movement of the participant, could have more impact on the motor disturbances.

In conclusion, acute pain does not appear to make people more sensitive to sensorimotor conflict itself, but rather impacts on the type and amount of sensory disturbances that they experience in response to that conflict. However, it needs to be kept in mind that the impact of acute pain on body representation might differ from that of chronic pain. Moreover, results showed no relationship between the amount of motor and sensory disturbances evoked in a given individual. This suggests that some sensorimotor integration processes remain intact in the presence of acute pain, allowing us to maintain adaptive motor behaviour even though limb perception is altered.

4.7. Conflict of Interest Statement

Neither of the authors has any conflicts of interest.

4.8. Acknowledgments

We thank Nicolas Robitaille, eng. Ph.D., and Steve Forest for their help in the development of the task and technical support. This study was supported by a Discovery grant from Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). C. Brun was supported by fellowships from Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et en intégration sociale (CIRRS), from Centre thématique de recherche en neurosciences (CTRN) and from the Faculté de médecine de l'Université Laval. C. Mercier is supported by a salary award from Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS).

4.9. Supplementary Material

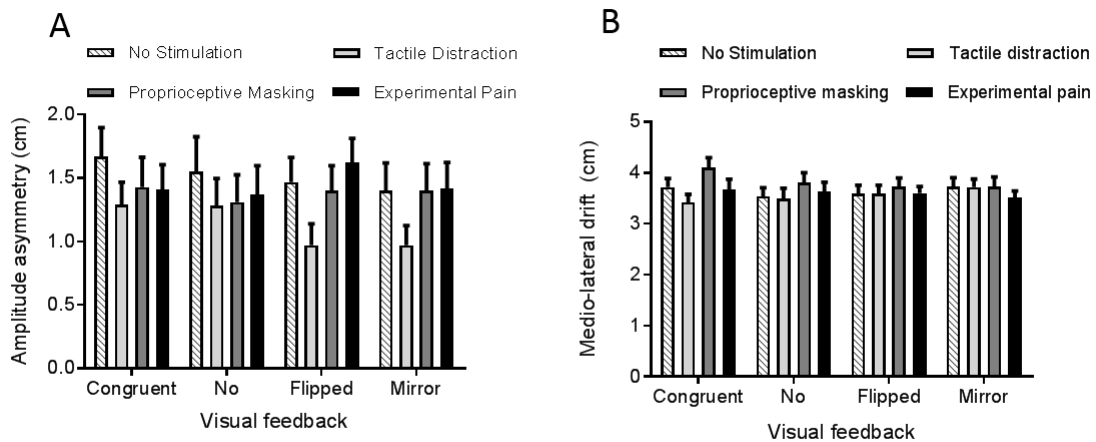


Figure 4-8 : Amplitude asymmetry (a) and medio-lateral drift (b) during the Baseline phase

There was no statistical difference between all experimental conditions during the Baseline phase for both motor outcomes.

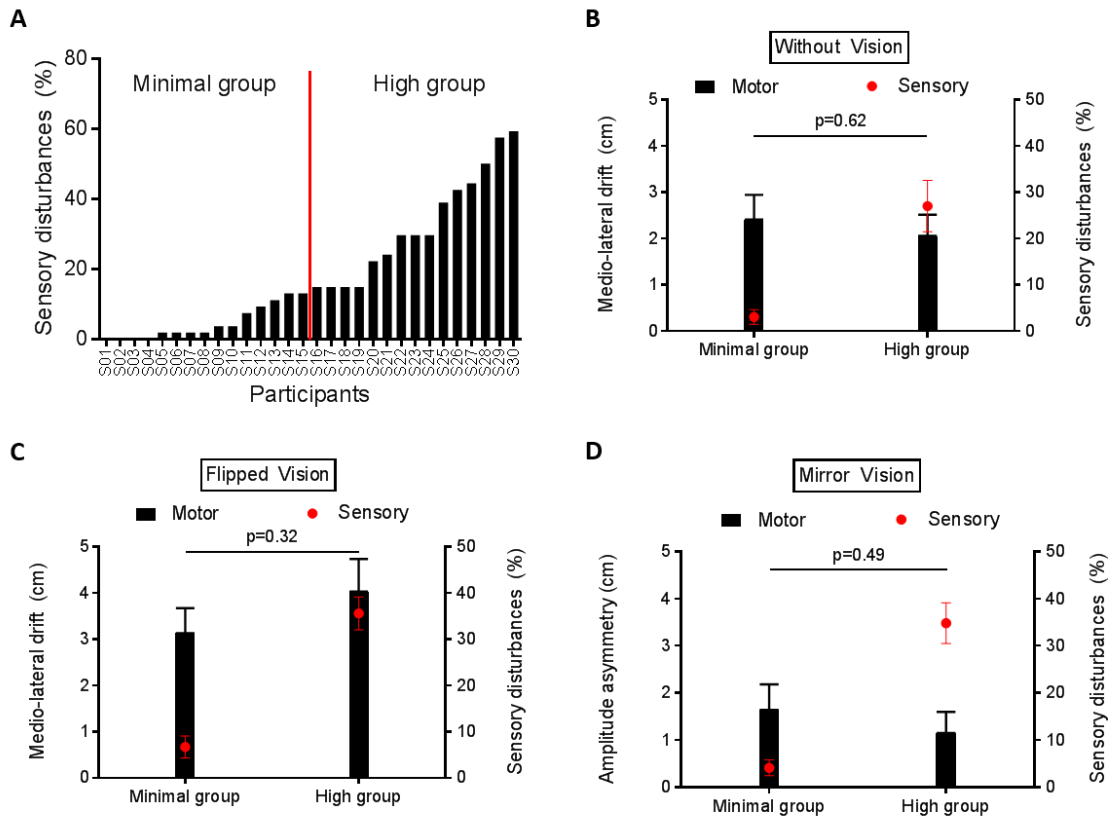


Figure 4-9: Motor and sensory disturbances induced by sensorimotor conflict in the Experimental Pain condition

Panel (a) represents the amount of sensory disturbances across participants for the three sensorimotor conflict conditions during No Stimulation condition. Panel (b) and (c) compares the average medio-lateral drift (black bars) and amount of sensory disturbances (red circles) between groups with Minimal vs. High sensory disturbances, in the No VF and Flipped VF conditions, respectively. Panel (d) compares the average amplitude asymmetry (black bars) and amount of sensory disturbances (red circles) between groups with Minimal vs. High sensory disturbances in the Mirror VF condition. Error bars represent the standard error of the mean. P-values are reported only for motor disturbances (as groups were formed based on amount of sensory disturbances).

CHAPITRE V: MOTOR AND SENSORY DISTURBANCES INDUCED BY SENSORIMOTOR CONFLICTS DURING PASSIVE AND ACTIVE MOVEMENTS IN HEALTHY PARTICIPANTS.

Coauteurs:

Clémentine Brun^{1,2}, Martin Gagné¹, Candida S. McCabe^{3,4}, Catherine Mercier^{1,2*}

Affiliations:

1. Center for Interdisciplinary Research in Rehabilitation and Social Integration (CIRRS), Québec, QC, Canada.

2. Department of Rehabilitation, Laval University, Québec, QC, Canada.

3. Royal United Hospitals NHS Foundation Trust, Bath, UK.

4. University of the West of England, Bristol, UK.

Soumis pour deuxième révision le 14 août 2018 à *PLOS One*.

5.1. Résumé

Le conflit sensorimoteur induit des perturbations sensorielles et motrices, mais les facteurs spécifiques jouant un rôle dans l'origine de ces perturbations restent encore mal compris. Par exemple, le rôle de l'intention motrice (comparativement à un conflit purement visuopropriocéptif) ou l'influence de différentes conditions de rétroaction visuelle non congruente sont encore mal connus. Les objectifs de cette étude étaient : 1- de comparer l'effet d'un mouvement actif ou passif durant un conflit sensorimoteur sur les perturbations sensorielles mesurées par questionnaire; 2- comparer l'effet de trois conditions de rétroaction visuelle non congruentes sur les perturbations sensorielles et motrices (déviations médio-latérale et amplitude de mouvement); 3- évaluer si les perturbations motrices et sensorielles induites par le conflit sensorimoteur étaient stables dans le temps. Vingt participants en santé ont réalisé des mouvements cycliques des membres supérieurs de manière active ou

passive. La rétroaction visuelle du mouvement était congruente ou non congruente avec le mouvement des participants. Pour cela, un système robotisé de type exosquelette combiné à une interface virtuelle 2D a été utilisé. Premièrement, les résultats ont montré qu'en condition de conflit, les participants reportent davantage de perturbations sensorielles lors de mouvements actifs comparativement à des mouvements passifs ($p=0.034$), suggérant que la copie d'efférence renforce le conflit entre la vision et la proprioception. Deuxièmement, les trois conditions de non-congruence durant un mouvement actif induisent des perturbations sensorielles similaires (tous les $p>0.45$) et des perturbations motrices similaires (déviations médiolatérales : tous les $p>0.59$ et amplitude du mouvement : tous les $p>0.25$). Ces résultats suggèrent que les perturbations motrices induites par le conflit sensorimoteur pourraient être davantage reliées à l'observation d'un autre mouvement, plutôt qu'à la détection d'un conflit entre l'intention motrice et la rétroaction sensorielle du mouvement. Finalement, les perturbations sensorielles et motrices étaient stables dans le temps (tous les coefficients de corrélation intraclasse étaient compris entre 0.76 et 0.87), démontrant une faible variabilité pour un même participant. De manière générale les résultats montrent que la copie d'efférence est plus impliquée dans les perturbations sensorielles que dans les perturbations motrices, suggérant que ces deux types de perturbations dépendraient de processus distincts.

5.2. Abstract

Sensorimotor conflict induces both sensory and motor disturbances, but the specific factors playing a role in conflict-induced disturbances are still misunderstood. For example, we still do not know the role played by motor intention (vs. a purely visuo-proprioceptive conflict) or the influence of specific types of incongruent visual feedback. The objective of this study was threefold: 1- to compare the effect of passive and active movement during sensorimotor conflict on sensory disturbances measured with a questionnaire; 2- to compare the effect of three incongruent visual feedback conditions on sensory and motor (mediolateral drift and movement amplitude) disturbances; 3- to test whether conflict-induced sensory and motor disturbances were stable over time. 20 healthy participants realized active or passive cyclic upper limb movements while viewing either congruent or incongruent visual feedback about their movement using a robotized exoskeleton combined with 2D virtual reality interface. First, results showed that in condition of conflict, participants reported higher sensory disturbances during active movements compared to passive movements ($p=0.034$), suggesting that the efference copy reinforces the conflict between vision and proprioception. Second, the three conditions of

incongruence in the active condition induced similar sensory (all $p > 0.45$) and motor disturbances (medio-lateral drift: all $p > 0.59$ and amplitude: all $p > 0.25$), suggesting that conflict induced motor disturbances could be related more to the observation of another movement rather than to a detection of conflict between motor intention and sensory feedback. Finally, both sensory and motor disturbances were stable over time (all ICCs between 0.76 and 0.87), demonstrating low variability within participants. Overall, our results suggest that the efference copy is more involved in sensory disturbances than in motor disturbances, suggesting that they might rely on independent processes.

5.3. Introduction

In order to produce accurate and adapted movements, proprioceptive and visual information about limb movements are systematically integrated (Blanchard et al., 2013) and compared to the predicted sensory feedback arising from our motor intentions (Blakemore et al., 2000; Frith et al., 2000). Generally, we are unaware of the actual state of the system, except when discrepancies occur (Frith et al., 2000). Sensorimotor conflict, defined as a mismatch between the predicted and the actual sensory feedback, produces both sensory and motor disturbances (Brun et al., 2017). Sensorimotor conflict can be elicited easily using a mirror, for example by asking participants to perform active out-of-phase bilateral arm movements while viewing a mirror positioned in the sagittal plane, thus giving the illusion of in-phase bilateral arm movements (McCabe et al., 2005, 2007). Studying sensorimotor conflicts provides a better understanding of how the brain integrates sensory and motor information, and how it interprets (sensory disturbances) and responds (motor disturbances) to such conflicts. However, using a mirror to elicit a conflict presents some limitations. First, both upper (or lower) limbs need to be used, while interlimb coupling can impact on both sensory integration (Chancel et al., 2016b) and motor behaviour (Brun et al., 2015; Brun and Guerraz, 2015) in the mirror box paradigm. Second, the mirror paradigm does not allow to study various conditions of conflicts. Interestingly, recent developments in virtual reality and robotics provide much more flexible ways of inducing a conflict, allowing us to assess in a more specific manner the factors playing a role in conflict-induced disturbances.

Sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts have been mainly studied in the field of pain research. It has been shown in various chronic pain conditions that sensorimotor conflict transiently induces sensory disturbances, such as changes in pain perception, feelings of peculiarity, changes in perceived weight and in

temperature of the limb, and the impression of losing or gaining a limb (for a systematic review see Don and collaborators (Don et al., 2016)). In healthy participants, sensorimotor conflict also induces sensory disturbances, although to a lesser extent than chronic pain patients (Brun et al., 2017; Daenen et al., 2010; McCabe et al., 2005; Roussel et al., 2015)). Although all these studies refer to sensorimotor conflict, one important aspect is that they all focused on active movement, and therefore it is not possible to determine whether the observed sensory disturbances result from a conflict between vision and proprioception (visuo-proprioceptive conflict) or between vision and motor intention (visuo-motor conflict). To address that question, the first objective of this study was to compare the sensory disturbances evoked by incongruent visual feedback about movement (relative to congruent feedback) depending on whether the movement was passive (visuo-proprioceptive conflict) or active (visuo-motor conflict).

Sensorimotor conflicts are known to evoke motor disturbances in parallel to sensory disturbances (Brun et al., 2017). Conflict-induced motor disturbances have been mainly studied with a mirror positioned in the frontal plane while participants were required to draw geometric shapes (Lajoie et al., 1992; Miall and Cole, 2007), or in the sagittal plane during reaching movements of both arms (Holmes et al., 2004; Snijders et al., 2007). When the mirror is positioned in the frontal plane, participants have access to visual feedback about movement errors and are therefore able to do online corrections (Lajoie et al., 1992; Miall and Cole, 2007). In contrast, in the studies with the mirror in a sagittal position, participants have no feedback about their movement as they are only viewing movement of the contralateral upper limb (Holmes et al., 2004; Snijders et al., 2007). Altogether these studies raise the question whether having visual feedback about movement errors allows participants to modify online their performance. Attempt to correct movements online in the presence of incongruent feedback could potentially increase the conflict, and thus their motor and sensory disturbances. Thus, the second objective of the study was to compare the effect of three conditions of incongruent visual feedback (relative to congruent feedback) on motor disturbances, as well as on sensory disturbances.

Finally, a third objective, focussing more on methodological aspects, was to test whether sensory and motor disturbances induced by sensorimotor conflicts are stable over time, given that this type of measure is being used increasingly in the scientific literature (Brun et al., 2017; Daenen et al., 2012a, 2012b; Foell et al., 2013; Gullaud-Toussaint and Vinter, 2003; Kooning et al., 2016; McCabe et al., 2005, 2007; Roussel et al., 2015).

5.4. Materials and methods

5.4.1. Participants and ethics statement

Twenty healthy volunteers (18 right-handed, 12 females, mean \pm standard deviation (SD) age: 26.8 \pm 7.4 years) were recruited from Laval University. None of them had a self-reported history of visual, nervous system or musculoskeletal disease that could affect task performance. All participants provided their written informed consent prior to admission to the study. The experiment was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the local ethical review board (Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Canada, n°2015-461).

5.4.2. Study design

Each participant took part in two experimental sessions separated by one week. In each session, the participant was exposed to six experimental conditions (see section 2.5 for more details): Active_Congruent, Active_Incongruent_{XY}, Active_Incongruent_Y, Active_Incongruent_{Video}, Passive_Congruent, Passive_Incongruent_{Video} (2 trials by experimental condition, in a pseudorandom order, yielding a total of 12 trials per session).

5.4.3. Instrumentation

The experimental task was conducted using a KINARM robotized exoskeleton (BKIN Technologies, Kingston ON, Canada; see Figure 5-1a), that allows shoulder abduction-adduction and elbow flexion-extension in order to move the upper limb (UL) in the horizontal plane (the weight of the UL being fully supported). The movement of the tested UL (dominant limb) was either active or passive, i.e. moved by the robot. The robot is interfaced with a 2D virtual environment (47 inches) creating the illusion of a virtual UL at the same location as the participant's UL (Dexterit-E software version 3.4.2; Figure 5-1b), while the participant's UL is obstructed from view. According to the visual feedback (VF) condition, the virtual UL was either driven in real-time by the participant's actual movement or followed a pre-defined trajectory (see below). Joint angular positions for both the shoulder and elbow were obtained from KINARM motor encoders and sampled at 1 kHz, and the position of the index fingertip was computed in real-time. Data processing was made with Matlab (MathWorks, R2011b).

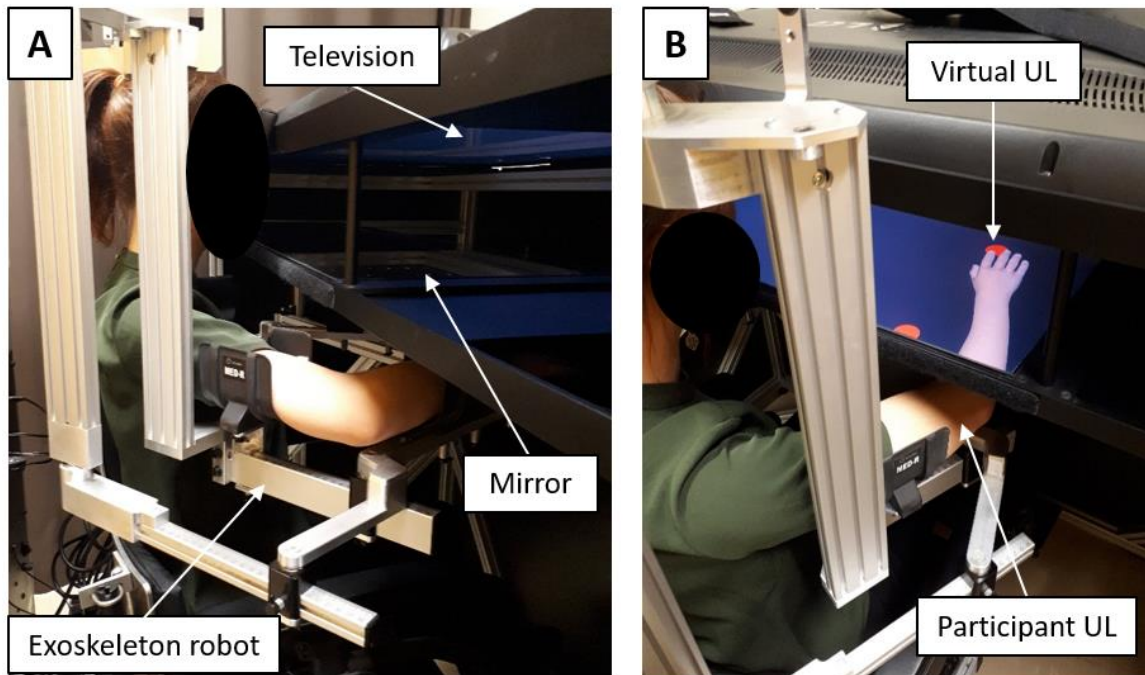


Figure 5-1: Experimental set up

The exoskeleton robot and 2D virtual environment are the 2 elements of the KINARM. (A) The exoskeleton is fitted to the anthropometric characteristics of the participant's upper limb (UL). (B) The virtual environment consists in the projection of a virtual upper limb on a semi-transparent mirror (47") thanks to a television. The UL rest on the exoskeleton under the semi-transparent mirror and is obstructed from the participant's view.

5.4.4. Experimental task

The first session began with two familiarization trials (one Passive and one Active), in which the movement of the virtual UL reproduced faithfully the actual movement of the participant's UL. Participants then moved on to the main experimental task.

Before each trial, participants were informed of the Movement condition (Active or Passive), and then positioned their UL on a red target (or the robot passively moved the UL to the target) corresponding to an angular position of 40° for the elbow and 85° for the shoulder (initial position). The trial then comprised two phases (Figure 5-2).

In the Baseline phase (21 seconds), the virtual UL reproduced faithfully the movement of the participant's UL. Two red targets appeared, one at (0, 15) coordinates (in cm) and the other at (0, -15) from the initial position,

and remained until the end of the trial. Participants were required to successively reach each target without stopping on them, in order to create a cyclic movement as fluid and straight-lined as possible. A metronome beat was provided to help the participant maintain the required movement frequency (0.33 Hz).

In the Experimental phase (21 seconds), one of the congruent or incongruent VF conditions was presented to the participant. When the movement was active and during the incongruent VF conditions, participants were required to continue to reach each target as in the Baseline phase, even if the VF was disturbing.

After each trial, participants had to respond to a questionnaire about their perception of their UL (for more details, see section 2.6.)

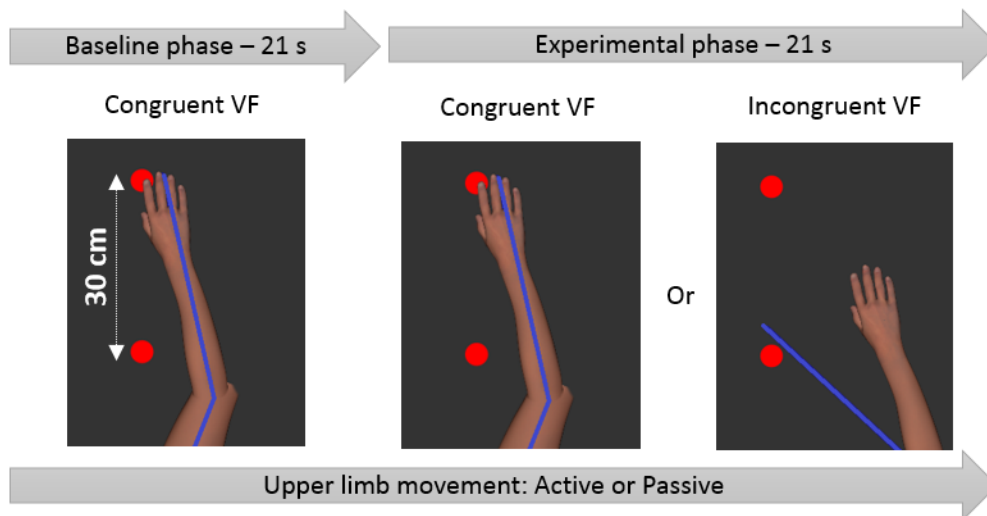


Figure 5-2: Timeline and conditions of visual feedback (VF)

Participants saw exclusively the virtual upper limb and the red targets. Blue line depicts the real position of the upper limb. The movement of the upper limb could be either active or passive during all the trial (Baseline and Experimental phases). During the Active condition, participants were required to reach one of the targets at each metronome beat (0.33 Hz) in order to create a cyclic movement. In the Passive condition, the same movement frequency was created by the robot. In the Baseline phase, the virtual upper limb movement was always congruent with the actual participant movement. In the Experimental phase, the movement of the virtual upper limb was either congruent or incongruent depending on the experimental condition.

5.4.5. Experimental conditions

Six experimental conditions were used, in which the movement of the UL was either Passive or Active. In the Passive condition, participants were required to relax their muscles and not to follow or resist the movement of the robot. In the Active condition, participants had to perform the movement.

1) *Active_Congruent*: The virtual UL reproduced faithfully the participant's UL movement. In that condition, the participant had direct control over the movement of the virtual UL, and then had access to visual feedback about his performance.

2) *Active_Incongruent_{XY}*: The (X,Y) coordinates of the index of the virtual UL were rotated by 90 degrees compared to the actual position of the index of the participant. In that condition, the participant had direct control over the movement of the virtual UL, and then had access to visual feedback about his performance.

3) *Active_Incongruent_Y*: The movement of the virtual UL was pre-programmed to move in the mediolateral axis (while the participant performed a movement in the anteroposterior axis), but the velocity and the movement amplitude of the virtual UL were driven by the participant's actual movement, on the basis of the Y-axis coordinates of the index. In that condition, the participant had some control over the movement of the virtual UL (temporal, but not spatial match), and then had limited access to visual feedback about his performance.

4) *Active_Incongruent_{Video}*: The movement of the virtual UL was pre-programmed in the mediolateral axis, with a fixed amplitude of 30 cm. In that condition, the participant had no control over the movement of the virtual UL, and then no visual feedback about his performance.

5) *Passive_Congruent*: The virtual UL reproduced faithfully the participant UL movement.

6) *Passive_Incongruent_{Video}*: The movement of the virtual UL was pre-programmed in the mediolateral axis, with a fixed amplitude of 30 cm. This condition is equivalent to the *Incongruent_{XY}* and *Incongruent_Y* condition during passive movement. Indeed, the trajectory between the two red targets is always perfectly rectilinear and synchronized with the metronome beat as the movement is controlled by the robot.

Objective 1 – Comparison of Active and Passive movement

In order to compare the sensory disturbances evoked by incongruent visual feedback about movement (relative to congruent feedback) depending on whether the movement was passive or active, the following conditions were analysed: Active_Congruent, Passive_Congruent, Active_Incongruent_Video and Passive_Incongruent_Video. Only one incongruent active condition was used for that objective, and the Active_Incongruent_Video was selected to provide similar visual feedback in both the Active and Passive conditions.

Objective 2 – Comparisons between three conditions of incongruence

In order to compare the effect of various conditions of visual feedback on motor and sensory disturbances, the four visual feedback conditions during the active movement were used for that objective: Active_Congruent, Active_Incongruent_XY, Active_Incongruent_Y and Active_Incongruent_Video.

Objective 3 – Test-retest reliability

In order to assess the test-retest reliability on motor and sensory disturbances the three conditions of sensorimotor conflict during the Active condition were used: Active_Incongruent_XY or Active_Incongruent_Y or Active_Incongruent_Video.

5.4.6. Measures and data analyses

Sensory disturbances

At the end of each trial, participants verbally answered eight questions assessing changes in UL perception including: pain, discomfort, a perceived lost limb, temperature change, weight change, a perceived extra-limb, losing control and feelings of peculiarity (Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005, 2007). Table 1 describes the questions in English and in French. Participants were required to rate changes from the Baseline phase on a scale from 0 to 3 (0=no change; 1=low change; 2=moderate change; 3=high change). A total score was computed using the mean of the eight items. In the literature, it has been shown that healthy participants report on average three sensory disturbance items, mainly characterized by the impression of gaining a limb, feelings

of peculiarity and losing control (Brun et al., 2017; Foell et al., 2013; Katayama et al., 2016). In our experiment, a total score of 0.25 means that participants reported a score of 1 (=low change) for two items or a score of 2 (=moderate change) for one item. Therefore, a total score inferior to 0.25 was considered to be small and a total score superior to 0.25 was considered to be important.

Table 5-6: Questionnaire of sensory disturbances

For each question, participants were required to rate changes from the baseline phase on a scale from 0 to 3.

English version 0=no change 1=low change 2=moderate change 3=high change	French version 0=aucun changement 1=changement faible 2=changement modéré 3=changement important
1. Did you perceive any changes in painful sensation? 2. Did you perceive any changes in discomfort sensation? 3. Did you have the feeling of losing your limb? 4. Did you feel a change in your upper limb temperature, as your limb getting colder or hotter? 5. Did you feel a change in your upper limb weight, as your limb getting heavier or lighter? 6. Did you have the feeling of gaining a limb? 7. Did you have the feeling of losing control? 8. Did you feel any strange or peculiar sensations?	1. Avez-vous ressenti un changement au niveau de la sensation de douleur? 2. Avez-vous ressenti un changement au niveau de la sensation désagréable? 3. Avez-vous eu l'impression de perdre votre bras? 4. Avez-vous ressenti un changement au niveau de la température de votre bras, comme s'il devenait plus chaud ou plus froid? 5. Avez-vous ressenti un changement au niveau du poids de votre bras, comme s'il devenait plus lourd ou plus léger? 6. Avez-vous eu l'impression d'avoir un bras supplémentaire ? 7. Avez-vous eu l'impression de perdre le contrôle? 8. Avez-vous ressenti des sensations étranges / bizarres?

Motor disturbances

Two outcomes were used to assess motor disturbances (Brun et al., 2017) based on the position of the index fingertip:

Amplitude: y-coordinates were encoded for each peak of flexion and extension. For each movement half-cycle, the amplitude on the y-axis was extracted.

Medio-lateral drift: for each movement half-cycle, the x-coordinate of the maximal deviant point was extracted. A negative value indicates a medial drift and a positive value a lateral drift.

5.4.7. Statistics

The mean±SD are reported in the results. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Normality of the data has been assessed with the Komolgorov Smirnov test. For the sensory disturbances, one participant was excluded because his score was superior to 4 SD from the mean.

Objective 1 – Comparison of Active and Passive movement

A 2 x 2 repeated measures analysis of variance (rmANOVA) was used: [*Movement* (Active or Passive) x *Visual Feedback* (Congruent or Incongruent)] was performed. Post hoc tests were performed using Tukey corrections.

Objective 2 – Comparisons between three conditions of incongruence

The four visual feedback conditions during the active movement were analysed using a one-way ANOVA in a within subject design: *Visual Feedback* (Active_Congruent or Active_Incongruent_XY or Active_Incongruent_Y or Active_Incongruent_Video). For each outcomes, p-values were Greenhouse-Geisser corrected for sphericity. Post-hoc tests were performed using REGWQ (Ryan/Einot and Gabriel/Welsh test) correction for multiple comparisons, a procedure that is more powerful than Tukey for one-way ANOVA (Howell, 2008). Note that passive conditions were not used for that objective, given that no motor disturbances can be measured in that condition.

Objective 3 – Test-retest reliability

Test-retest reliability of conflict-evoked sensory and motor disturbances over time was assessed using intraclass correlation coefficient (ICC) for the incongruent VF conditions during active movement. ICC [95% confidence

interval] are reported in the results. A minimum of 0.70 is recommended to ensure us that a measure is reliable (Terwee et al., 2007).

5.5. Results

The majority of the participants reported changes in peculiarity (55%), the perception to having an extra limb (55%) and the impression of losing control (70%) in at least one experimental condition. Some participants reported discomfort (30%), a lost limb perception (30%), changes in weight and temperature (respectively 40% and 30%), and one (5%) participant reported painful sensations.

5.5.1. Objective 1 – Comparison of Active and Passive movement

As expected, a significant main effect of Visual Feedback ($F(1,18)=21$; $p<0.001$; $\eta_p^2=0.53$) was found, participants reporting higher sensory disturbances in condition of incongruence (Congruent= 0.022 ± 0.039 , Incongruent= 0.23 ± 0.20 , mean difference [95% confidence intervals (CI)]= 0.21 [0.13 to 0.29]; see Figure 5-3a). No significant main effect of Movement was observed ($F(1,18)=1.5$; $p=0.24$), but a significant Visual Feedback X Movement interaction effect was observed ($F(1,18)=5.3$; $p=0.034$; $\eta_p^2=0.22$). The interaction revealed that Active movement significantly induced higher sensory disturbances than Passive movement only in the Incongruent VF condition. Indeed, post hoc analyses revealed a significant difference between the Active and Passive condition during Incongruent VF (mean difference [95%CI]= 0.076 [0.004 to 0.072], $p=0.015$, $d=0.41$) but not during the Congruent VF condition (mean difference [95%CI]= -0.014 [-0.017 to -0.011], $p=0.59$, $d=0.21$).

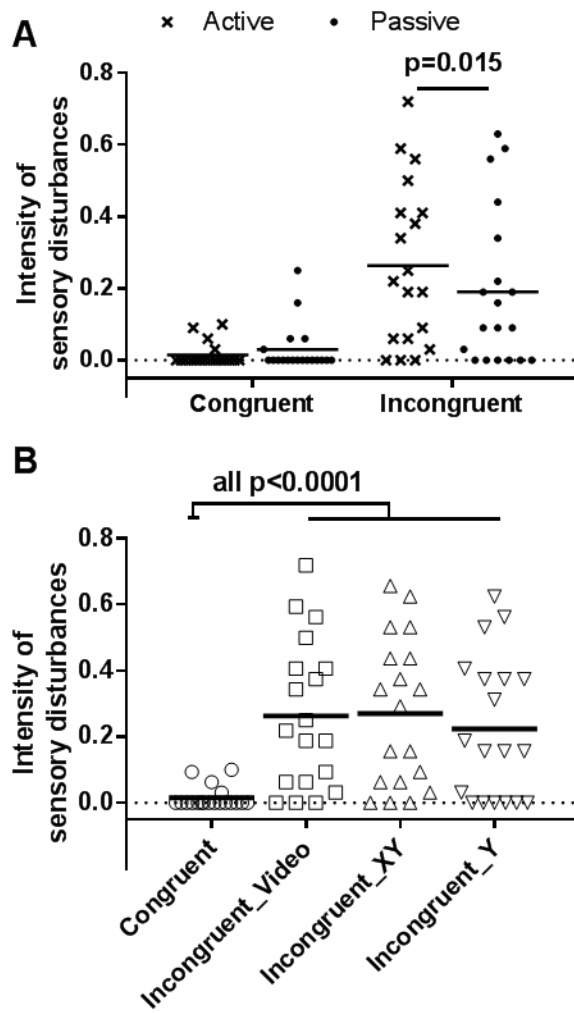


Figure 5-3: Intensity of sensory disturbances

(A) Objective 1: the two conditions of visual feedback (Congruent or Incongruent) during the Passive and Active movement conditions. (B) Objective 2: the four visual conditions during the active movement condition. Errors bars represent the standard error of the mean.

5.5.2. Objective 2 – Comparisons between three conditions of incongruence

Sensory disturbances

A significant main effect of Visual Feedback was observed ($F(3,54)=13.3$; $p<0.001$, $\eta_p=0.52$). As shown on Figure 5-3b participants reported more sensory disturbances in all the three conditions of incongruence compared to the Congruent condition (Congruent vs Incongruent_{video}: mean difference [95%CI]=0.24 [0.15 to 0.33], $p<0.001$; Congruent vs Incongruent_{XY}: mean difference [95%CI]=0.25 [0.16 to 0.34], $p<0.001$; Congruent vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=0.21 [0.12 to 0.30], $p<0.001$). However, the three sensorimotor conflicts conditions did not differ from each other (Incongruent_{video} vs Incongruent_{XY}: mean difference [95%CI]=0.007 [-0.033 to 0.047], $p=0.97$; Incongruent_{video} vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=-0.04 [-0.08 to 0], $p=0.52$; Incongruent_{XY} vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=-0.04 [-0.08 to 0], $p=0.45$).

Motor disturbances

Figure 5-4a provides an example of motor disturbances induced by sensorimotor conflicts.

Amplitude: A significant main effect of Visual Feedback was observed ($F(3,57)=8.81$; $p=0.008$, $\eta_p=0.32$). As shown on Figure 5-4b, in all conditions of incongruence the movement amplitude was significantly lower compared to Congruent VF condition (Congruent vs Incongruent_{video}: mean difference [95%CI]=-1.2 [-2 to -0.04], $p=0.008$; Congruent vs Incongruent_{XY}: mean difference [95%CI]=-1.8 [-2.8 to -0.8], $p<0.001$; Congruent vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=-1.7 [-2.5 to -0.9], $p<0.001$). However the three conditions of incongruence did not statistically differ between each other (Incongruent_{video} vs Incongruent_{XY}: mean difference [95%CI]=-0.6 [-1.2 to -0.2], $p=0.25$; Incongruent_{video} vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=-0.5 [-1 to 0], $p=0.34$; Incongruent_{XY} vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=0.1 [-0.3 to 0.5], $p=0.94$).

Medio-lateral drift: A significant main effect of Visual Feedback was found ($F(3,57)=4.1$; $p=0.011$, $\eta_p=0.17$). As shown on Figure 5-4c participants drifted in the medial axis in the Incongruent_{video} and Incongruent_{XY} conditions compared to the Congruent VF condition (Congruent vs. Incongruent_{video}: mean difference [95%CI]=-1.4 [-2.5 to -0.3], $p=0.011$; Congruent vs. Incongruent_{XY}: mean difference [95%CI]=-1.4 [-2.3 to -0.5], $p=0.019$). No significant effect was observed between the Congruent VF condition and the Incongruent_Y

condition (mean difference [95%CI]=-0.9 [-2 to 0.2], $p=0.059$). However, the three conditions of incongruence did not differ between each other (Incongruent_video vs Incongruent_XY: mean difference [95%CI]=0.2 [-0.5 to 0.9], $p=0.89$; Incongruent_video vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=0.5 [-0.2 to 1.2], $p=0.59$; Incongruent_XY vs Incongruent_Y: mean difference [95%CI]=0.2 [-0.4 to 0.8], $p=0.82$).

Motor disturbances were observed in both medio-lateral (i.e. drift) and antero-posterior axis (i.e. reduced movement amplitude). In order to assess *a posteriori* whether both errors were related between each other, a Pearson coefficient correlation was performed on the mean of the three conditions of sensorimotor conflicts, revealing that errors in amplitude and drift during sensorimotor conflicts were not related ($r=0.26$, $p=0.26$).

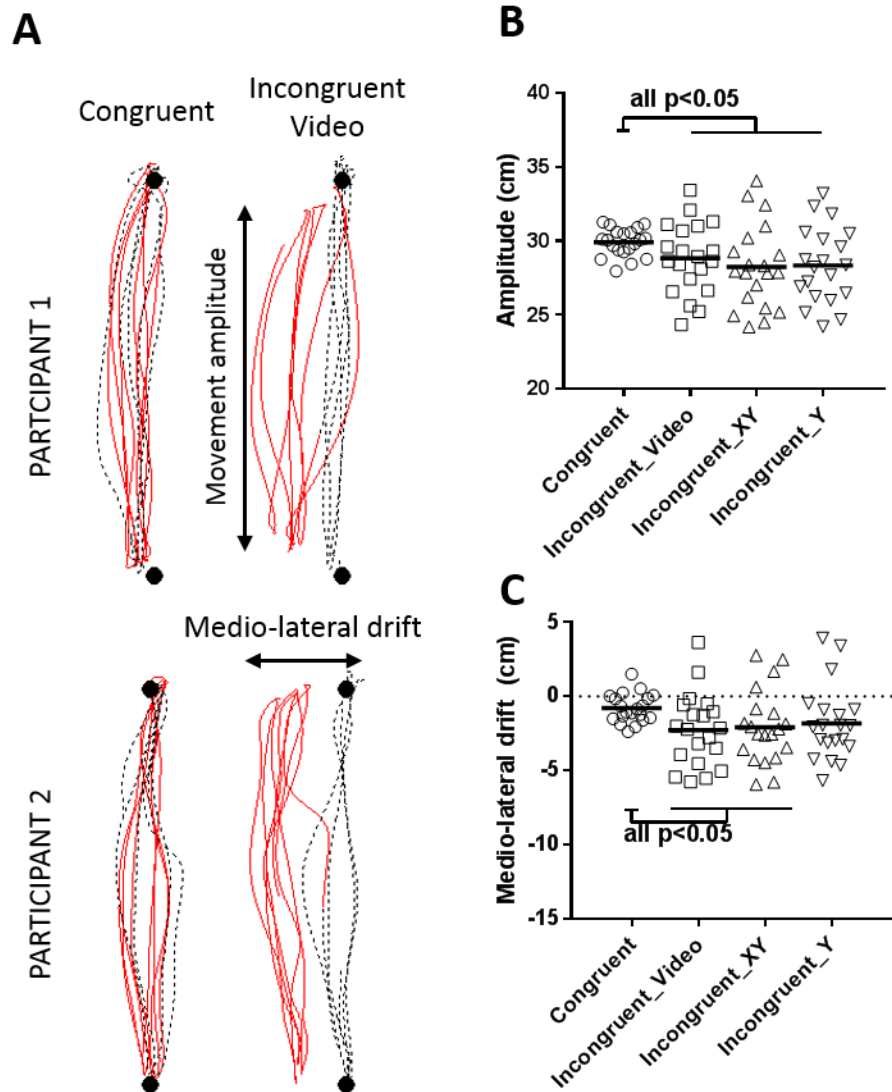


Figure 5-4: Motor disturbances

(a) Individual data for two representative participants. Black circles, dashed black lines and full red lines represent, respectively, targets, trajectory of the fingertip during the baseline phase and trajectory of the fingertip during the Experimental phase. (b) Movement amplitude during the Experimental phase. (c): Medio-lateral drift during the Experimental phase. A negative value indicates a medial drift. Error bars represent the standard error of the mean.

5.5.3. Objective 3 – Test-retest reliability

As there was no statistical difference between the three conditions of incongruence on either sensory or motor disturbances, the Active_Incongruent_Video, Active_Incongruent_XY and Active_Incongruent_Y conditions were averaged for each session. Results showed that test-retest reliability was good for both the sensory (ICC [95%CI]= 0.87 [0.72 to 0.95]) and motor (amplitude: ICC = 0.76 [0.50 to 0.90], drift: ICC = 0.76 [0.51 to 0.90]) disturbances.

5.6. Discussion

The first objective of this study was to compare the effect of passive (visuo-proprioceptive conflict) and active (visuo-motor conflict) movement during incongruent and congruent visual feedback on sensory disturbances. We demonstrate for the first time that while sensory disturbances are evoked by both visuo-proprioceptive and visuo-motor conflicts, they were higher during visuo-motor than visuo-proprioceptive conflict.

It has been hypothesised that conflict-induced sensory disturbances are the result of a mismatch between the expected sensory consequence of movement (prediction based on the efference copy) and the actual sensory feedback (Foell et al., 2013; Harris, 1999; McCabe et al., 2000). During active movement, efference copy contributes to limb perception together with vision and proprioception (Metral et al., 2013; Smith et al., 2009), but this is not the case during passive movement. As a result, several studies show that perception of limb position is less accurate during passive than active movement (Coslett et al., 2008; Gritsenko et al., 2007; Laufer et al., 2001). Using mirror visual feedback and tendon vibration, previous studies showed even if proprioceptive and visual information are contradictory, they are combined together according to their respective reliability (Ernst and Banks, 2002) to result in a unique percept of limb position and movement (Guerraz et al., 2012; Izumizaki et al., 2010; Tsuge et al., 2012). This contradictory information results in a movement illusion and bias in the sense of limb position (Guerraz et al., 2012; Izumizaki et al., 2010; Tsuge et al., 2012), suggesting that our brain is easily tricked. However, we demonstrate that the conflict between vision and proprioception is detected and results in sensory disturbances (e.g. feelings of peculiarity, perception to having an extra-limb, losing control). Our results are in accordance with a previous study showing that incongruent proprioceptive inputs increase sensory disturbances in healthy participants (Moseley et al., 2006). Using extensor carpi radialis

tendon vibration, the authors showed that sensations of swelling, foreignness and peculiarity were higher in participants who reported an illusion of wrist flexion than those who did not report any movement illusion during tendon vibration. The authors suggest that a conflict occurs between cortical representation of proprioceptive feedback, indicating a wrist flexion, and other proprioceptive inputs, for example sensory tactile receptors, indicating no movement (Moseley et al., 2006). Moreover, we demonstrate that the efference copy is a supplementary source of conflict between vision and proprioception and therefore reinforces the conflict, resulting in higher sensory disturbances in condition of active movement versus passive movements. It is important to note that the effect size was moderate ($d=0.41$) and that the amplitude of the difference between active and passive movement during the Incongruent VF condition was small (inferior to the cut-off of 0.25), with a low level of certainty (as shown by the large confidence interval). In contrast, the effect size for the effect of Incongruent VF compared to the Congruent condition was large ($r_p=0.53$) in line with previous a previous study (Brun et al., 2017), with a high degree of certainty (as shown by the small confidence interval). Therefore, while the sensory disturbances evoked by the sensorimotor conflict are the results of both visuo-motor and visuo-proprioceptive conflicts, the role of the efferent copy appears to be limited.

The second objective of the study was to compare the effect of three conditions of incongruent visual feedback (relative to congruent feedback) on motor and sensory disturbances during active movements. Results show that all conditions of incongruence induced both sensory (with only a trend effect for the Incongruence_V condition) and motor disturbances. For the sensory disturbances, the effect size was large and the differences between the congruent and the incongruent conditions are important (superior to the cut-off of 0.25) with a high degree of certainty (small confidence intervals). For the motor disturbances, the effect sizes were moderate with a high degree of certainty (small confidence intervals). Contrary to what was expected, having visual feedback about movement errors does not impact on evoked disturbances. A previous study showed that viewing another person doing incongruent movement (Kilner et al., 2003) induced motor disturbances, but this effect was not present when a robot arm was making incongruent movement. The authors suggest that viewing biological movement influences motor execution via activation of the mirror neurons system (Kilner et al., 2003). If this is applied to our study, then viewing a virtual upper limb moving incongruently with one's own limb, no matter whether the movement is related or not to one's own movements, could induce motor disturbances perhaps through mirror neuron system activation. This could explain why no difference was found between the three conditions of incongruence. In the studies assessing the effect of incongruent visual feedback on motor disturbances with the mirror in the frontal plane, authors showed that errors decrease with time (Lajoie et al.,

1992; Miall and Cole, 2007). In these experiments participants had access to visual feedback about movement errors and were able to do online corrections (Lajoie et al., 1992; Miall and Cole, 2007). In our study, it was not possible to study the effect of time due to the small number of trials and their short duration. It could be hypothesised that having feedback on errors would lead to a decrease in motor disturbances over time.

The third objective was to test whether sensory and motor disturbances induced by sensorimotor conflicts were stable over time. Despite high variability between participants in our study and other studies (Brun et al., 2017; Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005), the test-retest reliability was very good for the sensory disturbances questionnaire and good for the motor disturbances measured by the exoskeleton, indicating a low variability within participants. Interestingly, both types of motor disturbances (reduction in amplitude and medio-lateral drift) were not related to each other, suggesting that different strategies are observed in response to the conflict, but that whatever the strategy is for a given individual, this is stable over time. Altogether, these results confirm that conflict-evoked disturbances are very different across participants, but reliable in a given participant.

Several limitations need to be highlighted. First, electromyography was not recorded to ensure that participants kept their arm muscles at rest during the passive condition. However, subjects were frequently reminded to keep their upper limbs as relaxed as possible. Secondly, the pattern of response was heterogeneous across all items. Indeed, participants mainly reported changes in feelings of peculiarity, in the impression of gaining a limb and the impression of losing control. Therefore, averaging all items led to low global scores. Thirdly, the level of certainty of the difference between visuo-proprioceptive and visuo-motor conflicts was low, and therefore this result needs to be replicated with a larger sample to confirm the involvement of the efference copy in sensory disturbances evoked by sensorimotor conflicts.

5.7. Conclusions

The general aim of our study was to have a better understanding of the specific factors playing a role in conflict-induced disturbances. Our study has three major findings. Firstly, healthy participants report higher sensory disturbances during a visuo-motor conflict than a visuo-proprioceptive conflict. Our proposed explanation for this effect is that the conflict is more salient in the active (visuo-motor) than in the passive (visuo-proprioceptive) condition due to the production of an efference copy in the active condition. Secondly, viewing a virtual UL

moving incongruently with our own movement induces motor disturbances, no matter whether the virtual upper limb is driven by our actual movement or not. Contrary to what was observed in the *sensory* disturbances (first objective) this result suggests slight involvement of the efference copy in *motor* disturbances. Conflict induced motor disturbances could be related more to the observation of another movement (perhaps through activation of the mirror neuron system).

Altogether, our results suggest that the generation of motor and sensory disturbances rely on different processes. Recently, we found that while sensory disturbances were increased by the presence of acute pain in healthy participants, it did not impact motor disturbances (Brun et al., 2017), supporting the idea of two different processes. However, as high variability was observed between participants in sensory and motor disturbances (Brun et al., 2017; Foell et al., 2013; McCabe et al., 2005), independent effect on sensory and motor disturbances could be due to large intra-subject variability. In the third objective of this study, we demonstrate that the sensory disturbances questionnaire, amplitude and mediolateral drift are reliable outcomes to measure the disturbances induced by the conflict, despite the fact that high variability is observed between participants. Therefore, this methodological aspect reinforces the idea of two different processes underpinning sensory and motor disturbances.

5.8. Acknowledgments

We thank Nicolas Robitaille, eng. Ph.D. for his help in the development of the task and technical support.

5.9. Financial support

This study was supported by a Discovery grant from Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, RGPIN 355896-2012, www.nserc-crsng.gc.ca). C. Brun was supported by fellowships from Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et en intégration sociale (CIRRS, www.cirris.ulaval.ca), from Centre thématique de recherche en neurosciences (CTRN, www.neuro.ulaval.ca), from the Faculté de médecine de l'Université Laval (www.fmed.ulaval.ca) and from the Fonds de Recherche Québec – Nature et Technologies (FRQNT, www.frqnt.gouv.qc.ca). C. Mercier is supported by a salary award from Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS, no. 29251, www.frqs.gouv.qc.ca).

CHAPITRE VI: EXPLORING THE RELATIONSHIPS BETWEEN ALTERED BODY PERCEPTION, LIMB POSITION SENSE, AND LIMB MOVEMENT SENSE IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME.

Co-auteurs :

Clémentine Brun^{1,2}, Nicolas Giorgi^{1,3}, Anne-Marie Pinard^{4,5}, Martin Gagné¹, Candida S. McCabe^{6,7}, Catherine Mercier^{1,2}

Affiliations :

1. Center for interdisciplinary research in rehabilitation and social integration, 525 boulevard Wilfrid Hamel, Québec, QC, G1M 2S8, Canada.

2. Department of Rehabilitation, Laval University, 1050 avenue de la médecine, Québec, QC, G1V 0A6, Canada.

3. Department of Medicine, Laval University, 1050 avenue de la médecine, Québec, QC, G1V 0A6, Canada

4. Department of Anesthesiology, Laval University, 1050 avenue de la médecine, Québec, QC, G1V 0A6, Canada.

5. CHU de Québec, Québec, QC, Canada.

6. Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Upper Borough Walls, Bath BA1 1RL, UK.

7. University of the West of England Coldharbour Lane, Bristol BS16 1QY, UK.

Accepté pour publication le 1^{er} aout 2018 à *The Journal of Pain*.

6.1. Résumé

La douleur chronique est généralement accompagnée d'une distorsion de la perception du corps et d'une altération de la kinesthésie (référant au sens de la position et du mouvement), mais les associations entre ces déficits sont inconnues. Objectifs : 1- Évaluer la perception du corps, le sens de la position et le sens du mouvement chez des personnes avec un Syndrome de Douleur Régionale Complexe (SDRC); 2- Évaluer si ces variables sont associées les unes par rapport aux autres et associées à l'intensité de douleur. Treize personnes ayant un SDRC au niveau du membre supérieur (douleur moyenne : $4.2 \pm 2.4/10$) et 13 Contrôles ont été recrutés. La perception du corps a été évaluée avec un questionnaire autorapporté alors que le sens de la position (Tâche 1) et le sens du mouvement (Tâche 2) ont été évalués avec un système robotisé de type exosquelette combiné à une interface de réalité virtuelle 2D. Les résultats ont montré une altération de la kinesthésie chez les personnes ayant un SDRC comparativement aux Contrôles ($p < 0.05$). De plus, dans le groupe SDRC, l'intensité de douleur était positivement associée à de plus faibles performances dans la Tâche 2 ($r = -0.6$, $p < 0.05$). Alors que les altérations du sens de la position et du mouvement étaient associées ($r = -0.7$, $p < 0.01$), elles n'étaient pas associées aux perturbations de la perception du corps (tous les $p > 0.26$). Ainsi, les résultats suggèrent que la kinesthésie et la perception du corps devraient être considérées et évaluées séparément chez les personnes ayant un SDRC.

6.2. Abstract

Chronic pain is often accompanied by patient reported distorted body perception and an altered kinesthesia (referring to the senses of limb position and limb movement), but the association between these deficits is unknown. Objectives: 1- to assess body perception, and the senses of limb position and limb movement in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS); 2- to test whether these variables are related to each other and to pain intensity. Thirteen upper limb CRPS (mean pain intensity: $4.2 \pm 2.4/10$) and 13 Controls were recruited. Body perception was self-reported with a questionnaire, while the senses of limb position (Task 1) and of limb movement (Task 2) were assessed with a robotic system combined with a 2D virtual reality display. Results show altered kinesthesia in CRPS compared to Controls (all $p < 0.05$). Moreover, in the CRPS group, higher pain intensity was associated with lower performance in Task 2 ($r = -0.6$, $p < 0.05$). While alterations in participants' sense of limb position and limb movement were associated to each other ($r = -0.7$, $p < 0.01$), they were not related

to the altered body perception (all $p > 0.26$). Therefore, the results suggest that kinesthesia and body perception should be considered and evaluated separately in CRPS.

6.3. Introduction

Perceiving the size, shape, position and movement of our limbs is essential to help us interact adequately with our environment. An extensive literature shows that chronic pain conditions are often accompanied by various distortions in body perception, which can include changes in perception of the size, shape and temperature of the painful limb (Lewis et al., 2010; Moseley, 2005, 2008; Peltz et al., 2011; Valenzuela-Moguillansky, 2012). In addition, alterations of the sense of limb position (assessed with the limb in a static posture) have also been observed (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010; Sheeran et al., 2012). For example, individuals with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) were shown to overestimate the angular position of their painful wrist on active and passive movements but passive movement elicited the greatest disparity (Bank et al., 2013a). Moreover, alterations of the sense of position have been reported to be associated with the severity of motor deficits (Bank et al., 2013a; Hamacher et al., 2015). However, only one study has assessed the sense of limb movement during an active movement and showed that individuals with chronic low back pain tend to overestimate their trunk flexion compared to pain-free controls (Roosink et al., 2015a). Importantly, in that study the flexion-extension movement was continuous to ensure that judgment relied on a continuous comparison between sensory inputs and motor output rather than on comparison of final (static) postures (Roosink et al., 2015a).

The observed alterations of body perception and kinesthesia (i.e. the senses of limb position and limb movement (Proske and Gandevia, 2009)) in various chronic pain populations raises the question of whether the three variables are related. Surprisingly, no study has assessed such associations in chronic pain.

It is particularly relevant to study these potential associations in a CRPS population, as in CRPS, pain is accompanied by sensorimotor and autonomic dysfunctions, abnormal body perception (Lewis et al., 2007) and alterations in the sense of limb position (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010). However, to the best of our knowledge no study has assessed the sense of limb movement during active movement in this population, despite the fact that motor deficits are frequently observed (Bank et al., 2013a; Maihöfner et al., 2007; Schilder et al., 2012). Therefore, the aim of this study was to assess body perception and kinesthesia in individuals with

CRPS, and assess whether body perception, the sense of limb position and the sense of limb movement are related to each other.

The first specific objective was to assess a) sense of limb position, b) sense of limb movement during active movement, and c) body perception in CRPS patients. We hypothesised that the senses of limb position and movement would be altered compared to controls and to normative data. Body perception was self-reported using the Bath Body perception disturbances scale (Lewis and McCabe, 2010) and the senses of limb position and movement were objectively measured using a robotic system combined with virtual reality. The second specific objective was to test whether the three variables are related to each other, and to pain intensity.

6.4. Material and methods

6.4.1. Participants

Thirteen patients with unilateral CRPS (diagnosed according to Budapest clinical criteria (Harden et al., 2010) by an anesthesiologist in the Center of expertise in chronic pain in Quebec City) and 13 healthy Controls matched for sex, age and self-reported laterality were recruited over a 1-year period in the Quebec City area. CRPS participants were recruited from the outpatient clinic at the Center of expertise in chronic pain in Quebec City. Controls were recruited from Laval University, Quebec City. Both CRPS type 1 and type 2 (referring respectively to the absence or presence of a peripheral nerve injury) were included, given that in the Budapest criteria (Harden et al., 2010) the clinical diagnosis is similar for both types and the clinical utility of these subgroups is controversial (Harden et al., 2010). Participants were excluded if they had motor impairments interfering with the task performance (which necessitated 80 degrees shoulder abduction and forward movements with an amplitude of 20 cm and the weight of the arm fully supported). Exclusion criteria for Controls were the presence of acute upper limb (UL) pain in the last three months or of chronic UL pain in the last year. Finally, the presence of non-corrected visual impairments was an exclusion criterion for both groups. Two CRPS patients were excluded from this study due to motor impairments and non-corrected visual deficits. All participants provided their written informed consent prior to the study, which was approved by the local ethical review board (Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Canada, n°2014-395) and conformed with the Declaration of Helsinki.

Clinical characteristics in the CRPS group. A brief history of each patient's condition was conducted and information about the circumstances and the timing of the CRPS onset, pain manifestations, pain treatments (pharmaceutical and non-pharmaceutical), and co-morbidities was obtained from a semi-structured interview. Patients were asked to indicate the anatomical location of their pain and rate their pain intensity over the last 24 hours on an 11 point numerical rating scale (NPRS) with 0 = no pain, 10 = worst pain imaginable.

6.4.2. Material and Procedure

CRPS patients and Controls participated in a single session lasting approximately two hours. For the CRPS group each session began with the assessment of their body perception with a questionnaire. The sense of limb position (Task 1) and the sense of limb movement (Task 2) were assessed successively in all groups with the KINARM Exoskeleton Lab™ (BKIN Technologies, Kingston ON, Canada), a robotized bilateral exoskeleton allowing movements of the shoulder (horizontal abduction-adduction) and the elbow (flexion-extension) joints in order to move participants' ULs in the horizontal plane (see Figure 6-1a). In Task 1, ULs were simply obstructed from view. In Task 2, the robot was interfaced with a 2D virtual environment allowing to replace the participant's UL by a virtual UL (presented with an appropriate perception of depth, Figure 6-1b). Joint angular positions for both the shoulder and elbow joints were obtained from KINARM motor encoders and sampled at 1 kHz, and the position of the index finger was computed in real-time. Data processing was conducted via Matlab (MathWorks, R2011b).

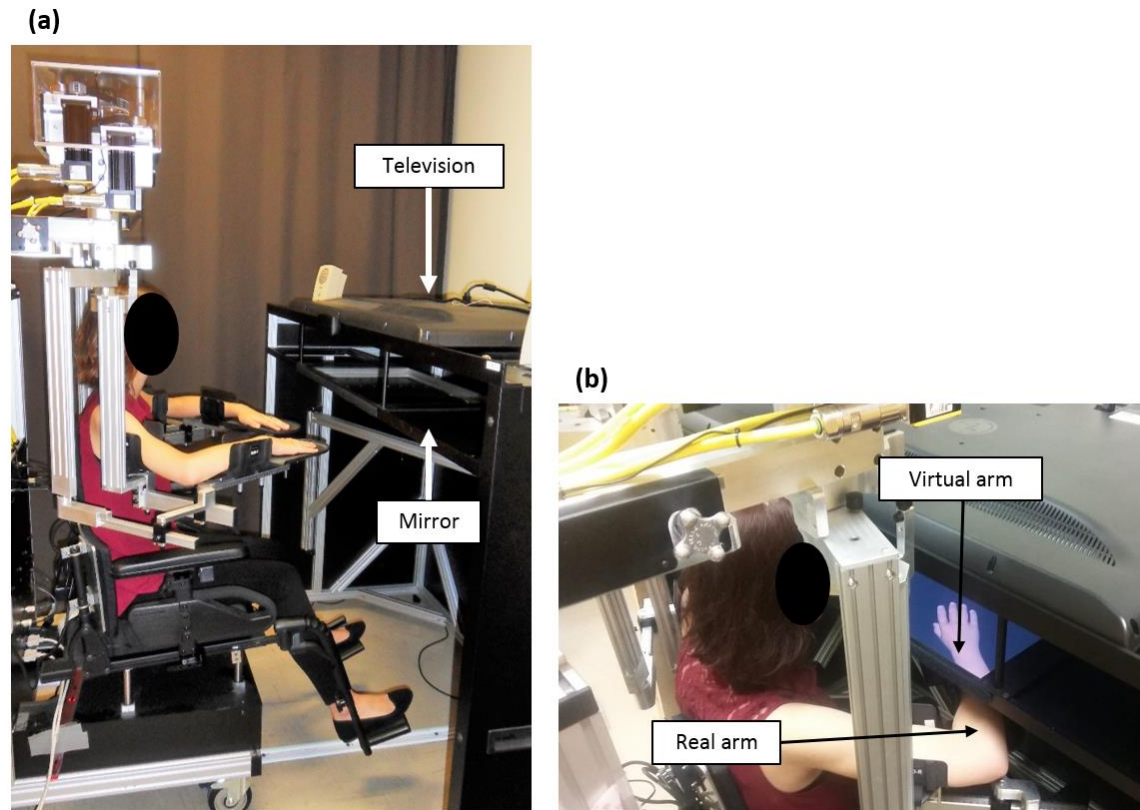


Figure 6-1: Experimental set-up

(a) The robotized exoskeleton is fitted to the anthropometric characteristics of the participant. (b) The 2D virtual environment consists in the projection of virtual upper limbs on a mirror (47") thanks to a television. Upper limbs are fully supported by the exoskeleton and are obstructed from the participant' view.

Task 1: The sense of limb position

This task assessed the sense of limb position at rest. The robot passively moved an UL to one of four predefined positions in the ipsilateral hemispace. The participant then had to reproduce the position with the other UL (i.e. the second UL being the mirror image of the first UL). Both ULs were obstructed from view (Figure 6-3a).

This task is a KINARM Standard test (Arm position matching task (Scott and Brown, 2013)), that has previously been used to show alterations in the sense of limb position in stroke patients (Dukelow et al., 2010). The four (non-visible) targets are spread on a 2x2 grid at 20 cm intervals on the ipsilateral hemispace. Each position is

repeated six times in a pseudo-randomised order (total of 24 trials). Both ULs were tested in all participants in a random order.

Precision of the robot (position error = 1.5 mm) and reliability of the measures for this task (intraclass coefficient correlation=0.86, $p < 0.00001$ (Dukelow et al., 2010)) are very good.

Task 2: The sense of limb movement

Task 2 consisted of judging whether the movement made by a virtual UL (anchored to the participant's UL movement) was greater or smaller than the participant's actual movement. For each trial, the robot moved the UL to a starting position, and then a visual cue indicated to the participant that they needed to move their hand forward at a comfortable speed (see Video 1 in Supplementary Material). Across trials, the movement of the virtual UL displayed in real time was either smaller, greater or identical (no scaling) (Figure 2) to their actual limb movement. Importantly, the actual and the virtual UL were always aligned at the beginning of a movement, and the virtual UL was disappearing before the end of a movement, constraining the participant to base his judgement on the movement and not on the final position. After each trial, participants had to report whether the virtual UL's movement was "greater" or "smaller" than their own movement (two-alternative forced choice paradigm).

For this task, only the painful limb was tested in the CRPS group, as testing both arms was too long and tiring for the CRPS participants. However, both arms were tested in the Controls in a random order.

Familiarization trials. Before the experimental tasks described above, a 2-step familiarization procedure was performed. First, participants practiced forward movements at a comfortable speed without scaling of the virtual UL (5 trials). Secondly, the movement of the virtual UL was augmented 2.75 times (0.364 for smaller movements) and each trial was repeated twice. These scaling factors were greater than those used in the experimental trials and were used to make sure that the participant understood the task correctly.

Experimental trials. Participants were exposed to 13 scaling factors. The scaling was applied to the angular rotation of the elbow and the shoulder joints. The scaling factors ranged from 1.25 to 2.5 times the rotation angle of the elbow and shoulder joints (1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, and 2.5) for the larger movements. The inverses of these factors (e.g. $1/1.5 = 0.667$) were used for smaller movements. For the identical condition, the scaling was

set to 1. Each scaling factor was repeated 8 times, for a total of 104 trials (performed in a pseudo-randomized order). No feedback on performance was provided to minimize potential learning.

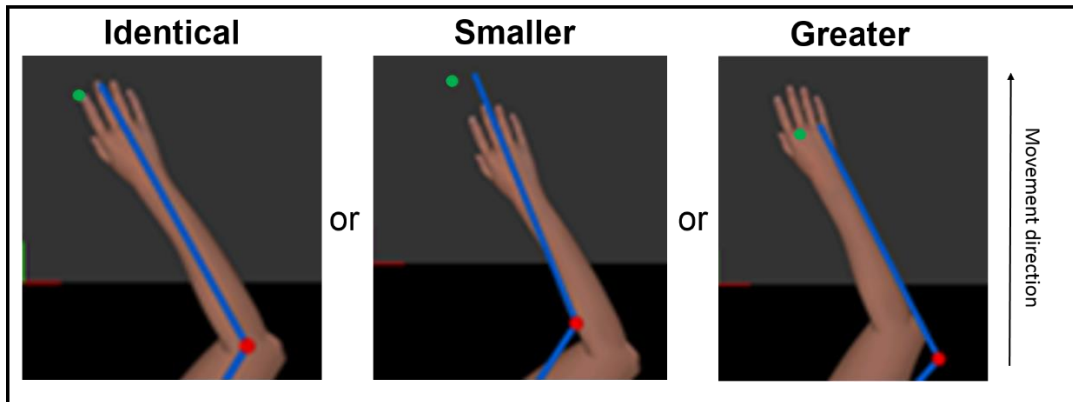


Figure 6-2: Scaling of movements of the virtual upper limb (UL) in Task 2.

The amplitude (and therefore the velocity) of the virtual UL was scaled in real-time to appear smaller or greater than the participant's movements. The size and the starting position of the virtual UL (35 degrees for the shoulder and 115 degrees for the elbow) were similar in all conditions. Participants were exclusively seeing the virtual UL. Blue bars, red and green dots depict respectively the actual position of the participant's UL, the position of the elbow joint and the computed position of the index.

Assessment of the body perception in the CRPS group

The body perception of the affected UL in CRPS participants was assessed using the French version of the Bath Body perception disturbances scale (Lewis and McCabe, 2010). This scale was specifically developed for a CRPS population based on a qualitative study (Lewis et al., 2007) assessing perceptual abnormalities of the painful limb, and included questions on the sense of disowning the body part, impairment of the perceived limb position, attention and hostile feelings to the painful limb (Figure 6-5a). The question about the desire to amputate the painful limb and the drawing part of the questionnaire were not included. Participants were required to rate four questions from 0 to 10 on a Likert-scale (see Figure 6-5a for the details) and to complete four 'yes'- 'no' items in the fifth question in order to assess perturbations in the perception of the painful limb about size, temperature, pressure and weight. The English version has been shown to have a variable consistency from poor (Bean et al., 2016) to good (Bean et al., 2016; Lewis and Schweinhardt, 2012) and an adequate interrater reliability (Lewis and Schweinhardt, 2012). Translation of the questionnaire was performed using a forward and

backward translation and the translated version was reviewed by an expert committee. However, no validation of the French version has been performed so far.

6.4.3. Outcome measures

Task 1

Mean absolute distance error in the X and Y axes across trials were obtained from Dexterit-E software (Arm position matching task (Scott and Brown, 2013), version 3.4.2).

Task 2

The sense of limb movement was evaluated as in Roosink and collaborators (Roosink et al., 2015a, 2015b). First, results obtained with the two-alternative forced choice paradigm (greater = 1, smaller = 0) were plotted against the 13 scaling factors (log transformed to be on a linear scale). Second, a sigmoid curve (1), with initial values $X_{Y0.50} = 0$, with constraints $Y_{MAX}=1$ et $Y_{MIN}=0$, and with a variable slope (m) was fitted to the data (Prism 6 for Windows, Graphpad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

$$(1): Y = Y(MIN) + \frac{Y(MAX) - Y(MIN)}{1 + 10^{(X(Y0.50) - X)m}}$$

Finally, three data points were interpolated from each curve ($X_{Y0.25}$, $X_{Y0.50}$, $X_{Y0.75}$), and used to determine the point of subjective equivalence (PSE) (2) and the just noticeable difference (JND) (3).

$$(2): PSE = X(Y0.50)$$

$$(3): JND = \frac{X(Y0.75) - X(Y0.25)}{2}$$

The PSE corresponds to the scaling factors for which the participant equally answered that the virtual UL's movement was "smaller" or "greater". In theory, the PSE is equal to 0, i.e. there is a 50% chance of responding "smaller" or "greater" when in fact no scaling has been applied. When the PSE = 0, there is no alteration of the

sense of limb movement. A PSE > 0 indicates that the participant overestimates his/her own movement. A PSE < 0 indicates that the participant underestimates his/her own movement. The JND refers to the ability to discriminate between different levels of scaled feedback. The higher the slope and the smaller the JND, the better participants are able to discriminate between different levels of scaling factors.

The percentage of accurate responses was also calculated for each level of scaling, except for trials from the identical condition (i.e. no scaling). Measuring accuracy may appear redundant given that the PSE and JND were included as variables. However, in participants with a very low percentage of accurate responses, it can be impossible to fit a psychophysical curve, and therefore to calculate the PSE and JND. The percentage of accurate responses therefore allows analysis of all participants' data, including the most impaired participants.

Finally, the mean velocity between the beginning of the movement and the disappearance of the virtual UL was calculated for each participant in each trial. As participants were instructed to perform the task at a comfortable speed, individuals with CRPS could have moved more slowly than Controls due to their pain or fear of movement. As movement velocity could be a confounding variable, this aspect was controlled for in statistical analyses.

Body perception

A total score for the first four questions was computed corresponding to the sum of their numerical Likert ratings and then the total sum of the four responses in the fifth question (yes-no questions: yes=1; no=0) was added. A greater score indicates greater disturbances in body perception, 44 being the maximum possible score.

6.4.4. Statistical analysis

Results are either reported as mean \pm SD or as median (min-max). Independent T-test (2-tailed) was used to compare groups for age. Descriptive analyses (mean \pm SD) were used for the Bath Body perception disturbance scale.

Errors in Task 1 were analysed using 2 [Group (CRPS or Controls)] X 2 [Error direction (X-axis or Y-axis)] repeated-measures analyses of variance (rmANOVA). Individual data from each participant were compared to

age and sex-matched normative data available for that KINARM Standard test (based on a group of 461 healthy participants including 214 males and 247 females aged between 18 and 93).

For Task 2, analyses of covariance (ANCOVA) with the movement velocity in covariate were performed for the percentage of accurate responses, the PSE and the JND. Pearson coefficients were used to test whether body perception, the senses of limb position and limb movement were related with each other, and with pain intensity. Statistical analyses were performed with R (version 3.1.2).

6.5. Results

6.5.1. Population

CRPS and Control groups were similar in terms of age (CRPS: 56.1 ± 9.2 years, Controls: 50.8 ± 13.8 , $p=0.31$), gender (10 women in each group) and laterality (11 right-handed in each group).

For the CRPS group, clinical characteristics and results (body perception score, sense of limb position and sense of limb movement) for each participant are reported in Table 1. All CRPS participants took analgesics and all but one (CRPS 4) was receiving physiotherapy and occupational therapy treatments.

Table 6-7: Clinical characteristics and results of the CRPS group

CRPS patients	Clinical characteristics						Results				
	CRPS subtypes	Handedness	Affected side	Etiology	Time since diagnostic (months)	Pain intensity	Body perception	Sense of limb position	Sense of limb movement		
							Total BPDS	Mean error	Percentage of accurate response	PSE	JND
CRPS 1	Type II	Right	ND	Nerve compression	72	5	22	4.7	92	0.08	0.091
CRPS 2	Type I	Right	ND	Hand surgery	23	6.5	10	4.9*	53	-	-
CRPS 3	Type I	Right	ND	Fall	3	7	25	3.2	83	0.10	0.17
CRPS 4	Type I	Right	D	Hand surgery	3	3	11	3.4	79	-0.01	
CRPS 5	Type I	Right	ND	Wrist surgery	5	7	9	9.2*	26	-	-
CRPS 6	Type I	Left	ND	Hand surgery	4	4	22	7.1*	80	-0.01	0.19
CRPS 7	Type I	Right	D	Fall	3	0 ^a	8	3.9	92	0.03	0.09
CRPS 8	Type I	Right	D	Wrist surgery	7.5	2	13	2.3	86	0.16	0.08
CRPS 9	Type I	Right	ND	Wrist fracture	15	3	16	3.5	77	0.15	0.22
CRPS 10	Type I	Right	D	Fall	4	4	29	3.7	79	0.17	0.16
CRPS 11	Type I	Right	D	Hand surgery	1.5	1.5	12	4.2*	91	0.11	0.09
CRPS 12	Type I	Left	D	Hand fracture	4	8	18	5.3*	91	-0.09	0.10
CRPS 13	Type I	Right	D	Fall	4	3	17	1.8	95	-0.05	0.03
Mean±SD	-	-	-	-	12.7±20.6	4.2±2.4	16.3±6.6	4.4±2.1	78.7±19.2	0.056±0.09	0.12±0.06

CRPS: Complex regional pain syndrome; BPDS: Body perception disturbances scale; PSE: point of subjective equivalence; JND: Just noticeable difference; D: dominant; ND: non dominant. SD: Standard deviation. Asterisks indicate participants who obtained abnormal scores compared to age and sex-matched controls (Dukelow et al., 2010; Scott and Brown, 2013). ^aOne patient did not report pain during the last 24h, but typically experienced pain and reported a pain level of 4/10 by the end of the experience.

6.5.2. Task 1: The sense of limb position

As there was no statistical difference between the dominant and the non-dominant arm ($t(12)=0.89$, $p=0.40$) for the Controls and between the painful and the non-painful limb for the CRPS group ($t(12)=1.5$, $p=0.15$), statistical analyses were performed on the mean of both arms. Although this absence of difference for CRPS patients might be surprising at first sight, it needs to be kept in mind that this task is bilateral, one arm matching the position of the other.

Figure 6-3a provides an example of the performance of two representative participants from each group. Figure 6-3b shows the mean errors on the X and Y axes for each group. Errors were found to be larger in the CRPS (4.4 ± 1.9 cm) group compared to Controls (3.1 ± 1.7 cm, $F(1,24)=5.1$, $p=0.03$, $\eta_p =0.19$), and to be larger in the X-axis (4.6 ± 1.8 cm) compared to the Y-axis (2.8 ± 1.5 cm, ($F(1,24)=54.4$, $p<0.001$, $\eta_p=0.68$). However, no significant interaction between the Group and the Errors direction was observed ($F(1,24)=0.46$, $p=0.51$).

The errors in the X and Y axes were also compared to normative data (age and sex-matched controls (Dukelow et al., 2010; Scott and Brown, 2013) for each participant (CRPS and Controls). Five participants of the CRPS group, but none of the Control group, obtained abnormal scores.

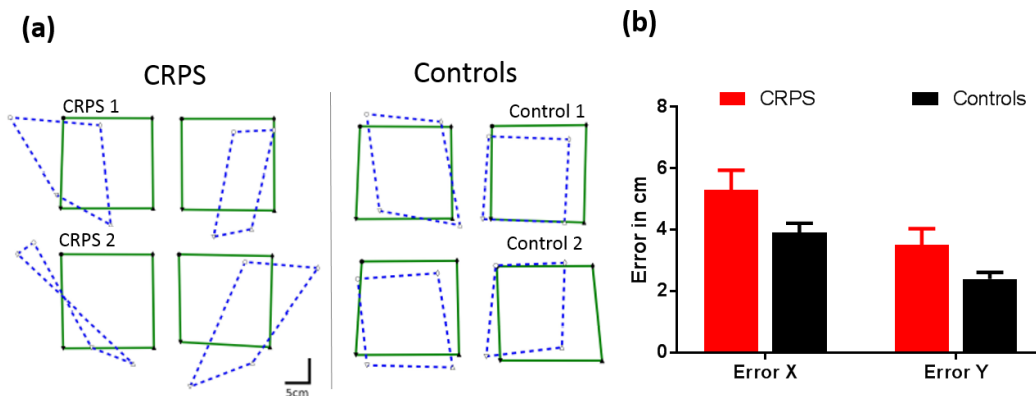


Figure 6-3: Errors in Task 1

(a): Individual data for two representative participants from each group (two CRPS and two Controls). The green squares represent the position of one UL moved passively by the robot and the superimposed blue dashed squares represent the matching positions with the contralateral UL. **(b):** Mean errors for the X and Y axes for the CRPS and control groups. Error bars represent the standard error of the mean.

6.5.3 Task 2: The sense of limb movement

In Task 2, for the Control group, a significant difference was found between the dominant and the non-dominant arm for the percentage of accurate responses ($p=0.04$) and for the JND ($p=0.006$). No statistical difference was observed for the PSE ($p=0.17$). Therefore, statistical analyses were performed on only one UL for the Control group. The UL included in the analysis for each control participant was selected in order to have a comparable proportion of dominant and non-dominant ULs in both groups. In the CRPS group 7 participants had CRPS in their dominant limb (6 participants non-dominant side affected).

On average, CRPS patients (mean \pm SD: 0.34 ± 0.09 m.s⁻¹) were significantly slower on limb movement than Controls (mean \pm SD: 0.45 ± 0.17 m.s⁻¹, $t(24)=2.08$, $p=0.047$). The movement velocity influenced neither the PSE ($F(1,19)=1.1$, $p=0.30$) nor the percentage of accurate responses ($F(1,19)=1.9$, $p=0.17$). However it was positively associated with the JND ($F(1,19)=8.6$, $p=0.009$, $\eta_p=0.31$), meaning that it was harder to discriminate between levels of scaling when the movement was fast. To control for the potential impact of movement velocity on outcomes, it was included as a covariate in the statistical analyses.

Percentage of accurate responses. A trend for a difference in response accuracy was observed between groups ($F(1,21)=4.15$, $p=0.055$, $\eta_p=0.18$). The percentage of accurate responses was $78\pm 20\%$ for the CRPS group and $88\pm 8\%$ for the Control group.

Point of subjective equivalence (PSE) and just noticeable difference (JND). For the CRPS group, two participants had to be excluded from these analyses because of the low percentage of their accurate responses (26% and 53%) precluded fitting the psychophysical curve. Interestingly, these two participants scored outside of the normative values in Task 1. As shown on the psychophysical curves in Figure 6-4, the PSE was similar ($F(1,21)=0.09$, $p=0.76$) for the CRPS (0.05 ± 0.09) and the Control (0.04 ± 0.07) groups. However, the JND was higher (i.e. the slope was lower) for the CRPS (0.12 ± 0.05) group compared to the Controls (0.11 ± 0.06 , $F(1,21)=5.12$, $p=0.035$, $\eta_p=0.21$), meaning that the ability to discriminate between different levels of scaling was impaired in the CRPS group.

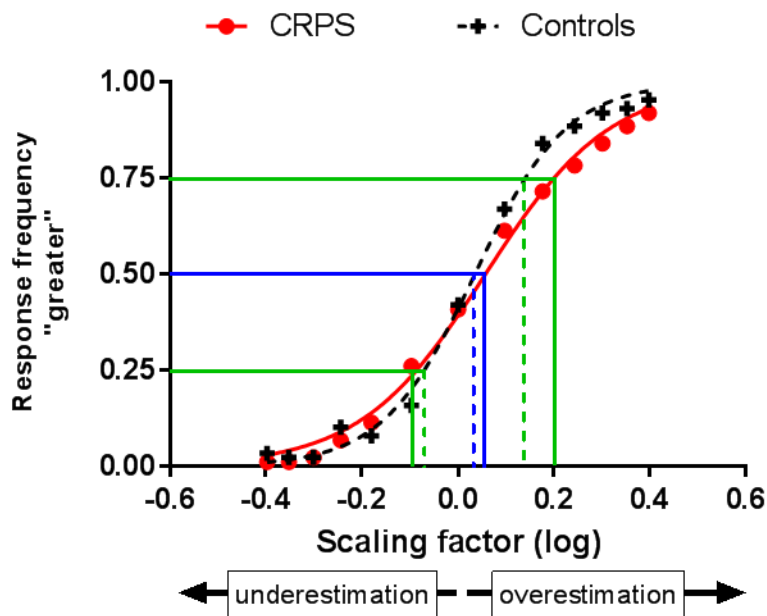


Figure 6-4: Grand average psychophysical curves for CRPS (red line and dots) and Controls (black line and crosses).

Blue line indicates $X_{0.50}$ (point of subjective equivalence) and the green lines the $X_{Y0.25}$ and $X_{Y0.75}$. The full line represents the X points for the CRPS group and the dashed lines for the Controls. The PSE corresponds to the $X_{Y0.50}$ points and the JND corresponds to the difference between the $X_{Y0.75}$ and $X_{Y0.25}$ divided by 2.

6.5.4. Body perception (Body perception disturbance scale)

As shown on Figure 6-5b, there was a high variability between CRPS participants for the first four questions of the Body perception disturbance scale. For the fifth question (focusing on perceptual changes), participants reported changes in the size (n=6), temperature (n=9), pressure (n=8) and weight (n=6) of the painful limb. The total score of the questionnaire was 16.3 ± 6.6 . Note, however, that a *posteriori* analysis showed low internal consistency of the body perception disturbances scale in our study (Cronbach's alpha = 0.53; confidence interval (95%): 0.23-0.84).

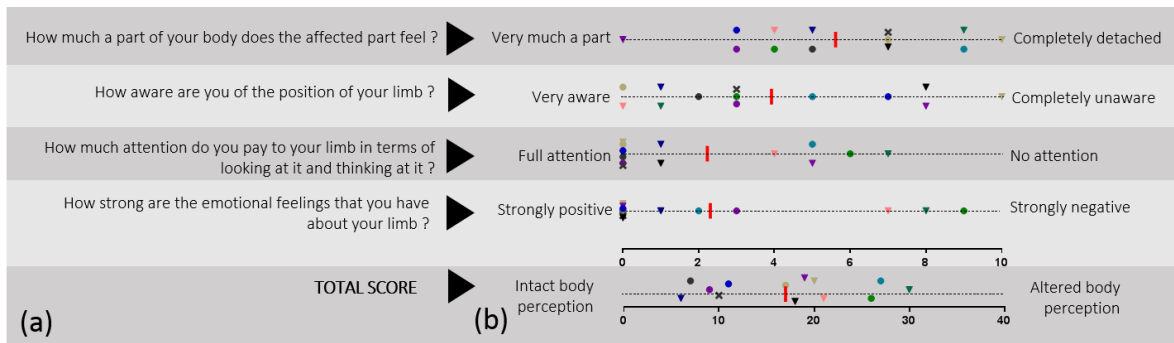


Figure 6-5: Body perception disturbance scale.

(a): The four questions of the Body perception disturbance scale. **(b):** Individual data for the CRPS group (each dot corresponds to a CRPS participant). The vertical red bars represent the mean of the CRPS group.

6.5.5. Correlation analyses

The correlation coefficients between body perception, the senses of limb position and movement, and pain intensity for the CRPS and the control groups are presented in Table 2. A lower percentage of accurate responses in Task 2 (sense of limb movement) was strongly associated with a lower ability to discriminate between different levels of scaling factors (JND - Task 2, $r=-0.94$, $p<0.0001$) and with larger errors in Task 1 (sense of limb position, $r=-0.71$; $p=0.006$). As shown in Table 2, similar associations were also found to be significant in Controls (respectively $r=-0.63$, $p=0.018$ and $r=-0.94$, $p<0.0001$). Moreover, higher pain intensity in the CRPS group was associated with a lower percentage of accurate responses in Task 2 (sense of limb movement, $r=-0.60$, $p=0.027$). However, no significant correlations were observed between body perception and the senses of limb position and movement (see Table 2 for Pearson's coefficients and p-values).

Table 6-8: Pearson’s coefficients (and p-values) between the body perception, the senses of limb position and movement and the level of pain in the CRPS group

	Sense of limb position	Sense of limb movement		Body perception	
	Mean error	Accurate responses	PSE	JND	Total Score BPDS
CONTROL GROUP					
Mean error		-0.63 (p=0.018)	0.15 (p=0.63)	0.57 (p=0.069)	-
Accurate response	-0.71 (p=0.006)		0.03 (p=0.92)	-0.92 (p<0.0001)	-
PSE	-0.30 (p=0.36)	-0.40 (p=0.22)		-0.19 (p=0.56)	-
JND	0.32 (p=0.33)	-0.94 (p<0.0001)	0.28 (p=0.39)		-
Body perception (total score BPDS)	-0.15 (p=0.61)	0.30 (p=0.26)	0.21 (p=0.53)	0.27 (p=0.41)	
Pain intensity	0.47 (p=0.15)	-0.60 (p=0.027)	-0.28 (p=0.85)	0.15 (p=0.47)	0.30 (p=0.31)
CRPS GROUP					
BPDS: body perception disturbance scale. PSE: point of subjective equivalence. JND: just noticeable difference. CRPS: Complex regional pain syndrome. Pearson coefficient correlations (and p-values) are reported. Bold type indicates a significant correlation.					

6.6. Discussion

While previous CRPS studies have focused primarily on body perception and the sense of limb position, the two novel aims of this study were to investigate the sense of limb movement during active movement in CRPS and to identify any associations between body perception, the senses of limb movement and limb position, and pain in the CRPS affected limb. Our results show that the senses of limb position and limb movement are altered in CRPS compared with healthy Controls. Interestingly, while alterations in the senses of limb position and limb movement are associated, they are not related to the participants’ perceptions of their painful limbs, as assessed by the Bath Body Perception Scale. As Task 1 required bilateral movements of the ULs (i.e. the painful limb was always involved), and Task 2 tested only the painful limb in the CRPS group, then our data do not allow us

to assess the senses of limb position and limb movement in the non-painful limb. Our discussion will therefore only focus on our findings in the painful limb.

In accordance with previous studies that showed a deficit in proprioception (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010) in people with CRPS, our data also demonstrated that limb position (Task 1) is altered in CRPS: CRPS patients made more errors than Controls in the arm position matching task. Moreover, we showed for the first time, alterations of the sense of limb movement during active movement (Task 2), which were characterized by a lower percentage of accurate responses and a poorer capacity to discriminate between different levels of scaled feedback in CRPS patients compared to Controls. Previous studies have suggested that perception of the body and its movements are biased in the presence of chronic pain, for example showing that the subjective body midline in CRPS is shifted toward the painful side (Sumitani et al., 2007) or that trunk flexion movements are overestimated in chronic low back pain (Roosink et al., 2015a). In contrast with these observations, we did not find a perceptive bias in the assessment of kinesthesia in CRPS. Indeed, no interaction between Group and Error direction was observed in Task 1, which does not indicate a bias toward larger errors in the X-axis in the CRPS group relative to the Controls. Moreover, CRPS patients did not overestimate their own movements (as measured by the PSE in Task 2).

Interestingly, a lower percentage of accurate responses in Task 2 was associated with higher errors in Task 1, suggesting that the observed deficits in the senses of limb position and limb movement in CRPS rely on similar processes. Our results are in line with the idea that body representations are blurred in the presence of pain, as suggested by behavioural and neuroimaging studies that report motor and sensory cortical areas are altered in CRPS (for a literature review see Swart and collaborators (Swart et al., 2009)). Indeed, referred sensations (Maihöfner et al., 2006; McCabe et al., 2003a), alteration of the primary and secondary somatosensory areas (Di Pietro et al., 2013) and an expansion of the motor areas (Maihöfner et al., 2007) of the painful limb are observed in CRPS. Interestingly, these alterations were shown to be positively related to the level of pain (Maihöfner et al., 2006, 2007; Pleger et al., 2006), which is consistent with our observation that performance in Task 2 was negatively associated with pain intensity. Altogether these results suggest that alterations of sensorimotor cortical areas could explain both the deficits in the senses of limb position and limb movement during active movement in CRPS.

One important new finding from our data is that the alteration of kinesthesia in CRPS was not related to the reported alterations of body perception (e.g. perceived changes in the size, temperature, pressure and weight

or changes in feeling of ownership of the painful limb), suggesting that these variables are generated by independent processes. This result can be interpreted in line with the classical model of body representation that suggests at least two distinct and independent body representations: the body image and the body schema (Paillard, 1999; Schwoebel and Coslett, 2005; de Vignemont, 2010). While body image and body schema share similar somatosensory and parietal areas (Dijkerman and de Haan, 2007; Naito et al., 2015; Pitron and De Vignemont, 2017) and are often both impaired in pathological conditions (Pitron and De Vignemont, 2017), they are relatively independent (Dijkerman and de Haan, 2007; Pitron and De Vignemont, 2017; Schwoebel and Coslett, 2005; de Vignemont, 2010). The body schema depends on online sensorimotor integration (Dijkerman and de Haan, 2007; De Vignemont, 2011; Wolpert et al., 2016) and has been shown to be altered in CRPS (Schwoebel et al., 2001). Interestingly, the largest deficits in the sense of limb position in CRPS were found to be positively related to the amount of motor deficits (Bank et al., 2013a). Therefore, we would suggest that the observed alterations in the senses of limb position and limb movement reflect a deficit in the body schema in CRPS. On the other hand, body image, which refers to the “conscious awareness of one's own body” (Paillard, 1999) seems to be related to the insula (Dijkerman and de Haan, 2007), an area involved in emotional processing (Gogolla, 2017), agency (Farrer et al., 2003a) and ownership (Karnath, 2005). In our study, alterations of body perception could be a part of a deficit in the body image. In CRPS, disturbances in the body perception are characterized by feeling the painful limb as a foreign body part, a pronounced disliking and denial of the painful limb and a high desire to amputate it (Lewis et al., 2007). Lewis and collaborators (Lewis et al., 2007) suggest that such disturbances could interfere with the body schema and consequently with motor control. While an extensive literature shows that the body schema (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010; Moseley, 2004; Schwoebel et al., 2001) and the body image (Lewis et al., 2007; Moseley, 2008) are altered in CRPS, we demonstrate for the first time that these alterations might be independent. However, more work is needed to clarify the mechanistic underpinnings.

Some limitations of the present study need to be highlighted. First, the sense of limb position in Task 1 was assessed using both upper limbs (one arm matching the position of the other), therefore it made it difficult to dissociate between the proprioception for the painful and the non-painful limb. However, the advantage of this task was the access to normative data which allowed us to compare to a wide group of age and sex matched controls (Dukelow et al., 2010; Scott and Brown, 2013). Another limitation was that the CRPS participants were significantly slower in Task 2 compared to Controls, but an ANCOVA was used to statistically control for that difference. Moreover, it is important to mention that faster movements were related to lower performance, and

therefore it is unlikely that the difference in velocity between both groups would explain the difference in performance. Rather, the velocity difference between the groups could have resulted in an underestimation of the deficit in CRPS patients. Furthermore, our ability to measure the performance in the most impaired patients was limited by the low percentage of accurate responses in Task 2. Two patients were excluded in Task 2. A larger range of scaling factors would be needed in order to be able to successfully fit psychophysical curves in these individuals. These two patients were those with the poorest performance in Task 1 and with the highest pain intensity. The limited sample size and the heterogeneity of the CRPS population makes it difficult to identify specific factors explaining why these CRPS participants had the poorest performance. No clear difference in their clinical profiles compared to the other CRPS participants was noted, but Table 1 describes the clinical characteristics and data for each CRPS participant to allow the reader to see the performance of each CRPS participant as well as their clinical characteristics. Besides, high variability was observed in the Bath Body perception disturbances scale, suggesting that disturbances in body perception in CRPS are heterogeneous. Such inter-subject variability should normally facilitate the observation of correlations between variables, but no correlation was found for this specific variable. However, the metrological properties for the French version of this scale have not yet been established, and our sample size was limited. Moreover, in accordance with a previous study (Bean et al., 2016), we found low internal consistency of the Bath Body perception disturbances scale suggesting that this scale is not consistent enough to measure alterations in body perception. Therefore, the lack of correlation for this variable needs to be interpreted very carefully as it might simply result from inability to reliably assess this construct in the study sample. However, as demonstrated by Lewis and collaborators (Lewis et al., 2007), the nature and the extent of body perception impairments in CRPS are highly variable across individuals. While other scales measuring body image mainly focus on the size and shape of the painful limb^{17,22}, the Bath Body perception disturbances scale takes account of feelings and attention about the painful limb which might explain the low internal consistency. Finally, the pain intensity reported by CRPS patients was low compared to previous studies assessing body perception and sense of limb position in this population (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2007, 2010). However, deficits in body perception and kinesthesia have been observed in our study, suggesting that alterations are present even in the less severe cases of CRPS.

6.7. Conclusions

The senses of limb position and limb movement during active movement are altered and associated in CRPS, suggesting a blurred representation but not a bias in the perception of the painful limb. The strong correlation found between both tasks suggests that the deficits observed rely on similar underlying processes. Interestingly, alterations of kinesthesia were not related to the participants' reported perceptions of the painful limb, suggesting independent processes in the alterations of the body schema and the body image in CRPS. From a clinical perspective, these data suggest that these two body representations should be evaluated separately in CRPS, and that interventions aiming to improve body image will not necessarily impact on body schema and vice-versa. However, more reliable assessment methods of the body image in CRPS are needed.

CHAPITRE VII : DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer les caractéristiques cliniques et sensorimotrices expliquant une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur aiguë et chronique. Quatre sous-sections discuteront des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse. La première sous-section fera une synthèse de l'ensemble des résultats. La deuxième sous-section mettra en perspective les résultats obtenus en lien avec les modèles internes du contrôle moteur et le modèle des multiples représentations du corps. La troisième sous-section présentera les limites de la thèse. Enfin, la quatrième sous-section abordera les perspectives de recherche et cliniques.

7.1. Synthèse des résultats

Cette sous-section détaillera dans un premier temps les perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur en présence ou en absence de douleur. Ensuite, les différentes altérations des représentations du corps chez les personnes ayant un SDRC seront décrites.

7.1.1. Perturbations sensorielles et motrices induites par un conflit sensorimoteur en présence ou en absence de douleur

Augmentation des perturbations sensorielles en présence de douleur

Les trois études de cette thèse s'intéressant au conflit sensorimoteur (Chapitres III, IV et V) ont montré que les personnes, avec ou sans douleur, rapportent davantage de perturbations sensorielles lors d'un conflit comparativement à une condition de congruence, répliquant ainsi les résultats de plusieurs études antérieures (pour une revue systématique voir (Don et al., 2016)). Il a été suggéré dans la littérature qu'un conflit entre les efférences motrices et la rétroaction sensorielle du mouvement soit impliqué dans le maintien de certaines douleurs chroniques, telles que le SDRC ou la fibromyalgie (Don et al., 2016; Harris, 1999; McCabe et al., 2000, 2009). En effet, les précédentes études ont montré qu'en présence de douleur les personnes rapportent

davantage de perturbations sensorielles comparativement à un groupe sans douleur (Cohen et al., 2010; Daenen et al., 2010, 2012b; Kooning et al., 2016; McCabe et al., 2007; Roussel et al., 2015).

L'un des objectifs de cette thèse visait à évaluer les caractéristiques cliniques expliquant une augmentation des perturbations sensorielles en présence de douleur. Le facteur clinique le plus important identifié dans le cadre de cette thèse est l'intensité de la douleur. Les autres variables cliniques ne sont pas ou peu reliées aux perturbations sensorielles induites par le conflit (Chapitre III). Plus les personnes rapportent une haute intensité de douleur, plus les perturbations sensorielles sont importantes en condition de congruence et de conflit (Chapitre III). L'étude du Chapitre IV corrobore ces résultats et montre que, pour un même individu, la présence de douleur aiguë augmente les perturbations sensorielles comparativement à des conditions somatosensorielles contrôles. La présence de douleur, aiguë ou chronique, rend les personnes plus susceptibles de rapporter certaines perturbations sensorielles lors du conflit sensorimoteur. En effet, deux sous-groupes distincts de perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur ont été mis en évidence grâce à une analyse en composantes principales (Chapitre III). Le sous-groupe 1 inclut une augmentation de la sensation désagréable et douloureuse, un changement dans la perception du poids et de la température du membre et l'impression d'avoir un membre manquant. Le sous-groupe 2 inclut l'impression d'avoir un bras supplémentaire et des sentiments étranges / bizarres.

Les résultats suggèrent que **la douleur diminue le seuil de détection du conflit sensorimoteur**. En absence de douleur, les personnes rapportent principalement les sensations du sous-groupe 2 lors du conflit sensorimoteur (Chapitres III et IV). En présence de douleur, ces sensations du sous-groupe 2 sont augmentées, mais de manière similaire pour les conditions de congruence et de conflit. Selon certains auteurs, la situation de congruence peut être interprétée comme une situation de conflit sensorimoteur en présence de douleur (Daenen et al., 2010; McCabe et al., 2007), d'où une augmentation des perturbations sensorielles dans les deux conditions de rétroaction visuelle. Cette perception erronée du conflit pourrait être expliquée par une altération de la perception du corps qui est fréquemment observée en présence de douleur aiguë (Gandevia and Phegan, 1999; Trojan, 2012) et chronique (Bultitude and Rafal, 2010; Lewis et al., 2007; Valenzuela-Moguillansky, 2013).

Les résultats suggèrent également que **la présence d'une douleur préexistante renforce la situation de conflit**, ce qui en conséquence contribue à maintenir la douleur et d'autres perturbations sensorielles associées. En présence de douleur (aiguë ou chronique), les personnes rapportent de nouvelles perturbations sensorielles (sous-groupe 1) lors du conflit sensorimoteur, incluant une augmentation des symptômes de douleur (résultats

des Chapitres III et IV). Cette augmentation des perturbations du sous-groupe 1 associée à l'intensité de douleur est spécifique à la condition de conflit sensorimoteur (contrairement au sous-groupe 2, Chapitre III). Ainsi, le conflit sensorimoteur serait davantage impliqué dans le maintien de la douleur et d'autres perturbations sensorielles plutôt qu'à l'origine de la douleur, réfutant l'hypothèse initiale d'Harris (1999). Ces résultats sont en accord avec deux revues systématiques et méta-analyses récentes (Boesch et al., 2016; Don et al., 2016) qui ont conclu que le conflit sensorimoteur ne semblait pas suffisant pour induire de la douleur chez des individus en santé.

Conflit sensorimoteur et efférences motrices

Cette thèse visait également à étudier les liens entre conflit sensorimoteur et efférences motrices. Premièrement, les perturbations sensorielles induites par un conflit sensorimoteur ont été comparées lors de mouvements actifs (conflit visuomoteur) et lors de mouvements passifs (conflit visuoproprioceptif) afin d'isoler le rôle des efférences motrices (Chapitre V). Deuxièmement, l'originalité de cette thèse a été d'évaluer les perturbations motrices induites par un conflit sensorimoteur simultanément aux perturbations sensorielles, et si ces deux types de perturbations étaient influencés par la présence de douleur aiguë (Chapitre IV).

Premièrement, un conflit visuoproprioceptif est suffisant pour induire des perturbations sensorielles chez des individus en santé (Chapitre V), répliquant les résultats d'études précédentes (Moseley et al., 2006; Salomon et al., 2016). De plus, le conflit visuomoteur induit davantage de perturbations sensorielles qu'un conflit visuoproprioceptif, suggérant que **les efférences motrices renforcent le conflit visuoproprioceptif** (Chapitre V). Toutefois, les résultats montrent que cet effet, bien que significatif, a un faible degré de certitude. Ces résultats sont en accord avec une étude récente qui s'est intéressée à l'effet d'un conflit visuomoteur et visuoproprioceptif sur le sentiment d'agentivité et le sentiment d'appartenance du corps (Salomon et al., 2016). Les résultats montrent que les conflits visuoproprioceptif et visuomoteur induisent une diminution du sentiment d'agentivité et du sentiment d'appartenance du corps. Cet effet est plus prononcé lors d'un conflit visuomoteur, mais seulement pour le sentiment d'agentivité. Les auteurs suggèrent que le sentiment d'agentivité dépend davantage d'une intégration sensorimotrice et le sentiment d'appartenance du corps d'une intégration multisensorielle (Salomon et al., 2016), en accord plusieurs études dans la littérature (pour une revue voir (Tsakiris et al., 2007)). Certaines questions du questionnaire de perturbations sensorielles utilisées dans les

études de cette thèse sont davantage reliées au sentiment d'appartenance du corps (par exemple l'impression d'avoir un membre manquant) et d'autres reliées au sentiment d'agentivité (l'impression de perdre le contrôle). Cette hétérogénéité dans les items pourrait expliquer la faible différence observée entre le conflit visuomoteur et le conflit visuoproprioceptif dans l'étude du Chapitre V.

Deuxièmement, les résultats montrent que **les perturbations motrices et sensorielles induites par un conflit sensorimoteur dépendent de processus distincts**. Les perturbations motrices induites par le conflit étaient caractérisées par une déviation médio-latérale et une variation d'amplitude de la trajectoire des membres supérieurs. Tout d'abord, les résultats montrent que les perturbations motrices ne sont pas accentuées par la présence de douleur aiguë comparativement à différentes conditions contrôles (Chapitre IV), bien que les perturbations sensorielles soient augmentées. Toutefois, la complexité de la tâche dans l'étude du Chapitre IV induisait une grande variabilité entre les participants, risquant ainsi de limiter les effets potentiels de la douleur expérimentale sur les perturbations motrices. L'étude du Chapitre V était davantage à visée méthodologique afin d'étudier les perturbations motrices dans une tâche simplifiée. Le but était d'évaluer comment le fait d'avoir une rétroaction visuelle sur les erreurs de mouvement influençait les perturbations motrices et sensorielles. Les résultats montrent que l'accès à une rétroaction visuelle sur les erreurs de mouvement n'influence pas les perturbations motrices et sensorielles induites par le conflit sensorimoteur chez des individus en santé. De plus, le niveau de perturbations sensorielles induit par le conflit sensorimoteur ne prédit pas l'étendue des perturbations motrices (Chapitre IV). Ce résultat corrobore une étude récente démontrant que le ralentissement moteur observé en condition de conflit sensorimoteur n'est pas relié à l'intensité des perturbations sensorielles rapportées durant le conflit (Osumi et al., 2018). Ces résultats suggèrent que les perturbations motrices et sensorielles dépendent de représentations du corps qui sont distinctes, certaines étant impliquées davantage dans la perception et d'autres dans les comportements moteurs.

7.1.2. Différentes représentations du corps altérées en présence de douleur

Les études antérieures évaluant les représentations du corps en présence de douleur chronique se sont principalement intéressées à l'évaluation de la perception subjective et du sens de la position de la partie douloureuse du corps (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2007, 2010, Moseley, 2005, 2008; Peltz et al., 2011; Sheeran et al., 2012; Valenzuela-Moguillansky, 2012). Toutefois, peu d'études se sont intéressées à évaluer

les représentations du corps lors de mouvements actifs (Roosink et al., 2015a) alors que la douleur chronique est fréquemment associée à des troubles moteurs (Bank et al., 2013a; Burgunder, 1998; Maihöfner et al., 2007; Schilder et al., 2012). L'originalité de l'étude du Chapitre VI a été d'évaluer la perception subjective, le sens de la position et le sens du mouvement du membre douloureux, et si ces différentes représentations étaient associées entre elles. Pour cela, les personnes ayant un SDRC ont été ciblées pour répondre à ces objectifs. Comme présenté en Introduction de cette thèse, les personnes ayant un SDRC présentent des altérations des représentations du corps qui sont plus prononcées comparativement à d'autres populations cliniques (Frettlöh et al., 2006), et ont été ciblées comme population dans l'étude du Chapitre VI.

Les résultats obtenus montrent une **altération de la kinesthésie reliée à l'intensité de la douleur**. Dans une tâche d'appariement avec positionnement passif et reproduction active, les personnes avec SDRC faisaient davantage d'erreurs que les participants contrôles en santé (sens de la position). De plus, les personnes avec un SDRC ont plus de difficulté à discriminer entre différents mouvements présentés sur l'écran 2D (sens du mouvement). Il est intéressant de noter que les déficits observés dans le sens de la position sont fortement corrélés aux altérations observées dans le sens du mouvement. Cela suggère que ces deux types de représentations reposent sur des processus similaires. La kinesthésie, incluant le sens du mouvement et de la position, est majoritairement issue des afférences proprioceptives (Proske and Gandevia, 2009). Plusieurs études ont montré que cette altération de la proprioception est bilatérale chez les personnes ayant un SDRC (Bank et al., 2013a; Lewis et al., 2010), et est caractérisée par une surestimation de la position et une plus grande variabilité (Bank et al., 2013a). Il est intéressant de noter que ces altérations sont positivement reliées à l'étendue des perturbations motrices (Bank et al., 2013a), soutenant l'idée que la malléabilité des représentations du corps en présence de douleur peut contribuer à un dysfonctionnement au niveau moteur. Dans notre étude, les résultats ne mettent pas en évidence de biais perceptif (au niveau du sens de la position et du mouvement), contrairement à ce qui a été rapporté précédemment chez les personnes avec lombalgie (Roosink et al., 2015a). Nos données soutiennent davantage l'idée que les représentations sensorimotrices du membre douloureux sont plus floues. En effet, des études comportementales et en neuro-imagerie montrent la présence de sensations référées (Maihöfner et al., 2006; McCabe et al., 2003a) ainsi qu'une altération des aires motrices et sensorielles (Maihöfner et al., 2007; Di Pietro et al., 2013) chez des individus ayant un SDRC. En accord avec nos résultats, ces altérations sont positivement associées à l'intensité de douleur (Maihöfner et al., 2006, 2007; Pleger et al., 2006).

Par ailleurs, nous avons montré pour la première fois que **les altérations de la kinesthésie ne sont pas associées à la perception subjective du membre douloureux**. En d'autres termes, la perception que les personnes ont de leur membre douloureux n'est pas reliée à un déficit du sens de la position et du sens du mouvement. Ce résultat est en accord avec les études sur le conflit sensorimoteur qui sous-tendent indirectement une dissociation entre des représentations du corps impliquées dans la perception du membre et d'autres impliquées dans la production de comportements moteurs.

7.2. Mise en perspective des résultats dans les cadres théoriques du contrôle moteur et des représentations du corps

De manière générale, l'ensemble des résultats converge vers l'idée de processus distincts expliquant les perturbations motrices et sensorielles induites par un conflit sensorimoteur en présence ou en absence de douleur. Nous verrons comment les résultats s'intègrent dans la théorie des modèles internes du contrôle moteur et de manière plus générale dans le modèle des multiples représentations du corps.

7.2.1. Modèles internes du contrôle moteur : dissociation entre perturbation de la perception de l'action et perturbation du contrôle l'action

Dans la section 1.3.2 de l'Introduction, les modèles internes du contrôle moteur ont été présentés. Selon cette théorie, le contrôle moteur peut être perturbé au niveau des prédicteurs ou des contrôleurs (Figure 1-2), donnant lieu à des altérations de la perception de l'action ou du contrôle de l'action (Frith et al., 2000). Cette **dissociation entre les prédicteurs et les contrôleurs** permettrait d'expliquer la **dissociation entre les perturbations sensorielles et motrices** induites par un conflit sensorimoteur. Afin de mieux comprendre le rôle de la douleur sur les prédicteurs et les contrôleurs, le parallèle sera fait avec des études s'intéressant à l'imprécision des modèles internes du contrôle moteur chez les individus souffrant de schizophrénie.

Premièrement, **la diminution du seuil de détection du conflit et le renforcement de la situation de conflit** par la présence de douleur s'expliqueraient par une imprécision des **prédicteurs**. Chez des individus souffrant de schizophrénie, une imprécision des prédicteurs est reliée aux perturbations du sentiment d'agentivité

(Synofzik et al., 2010). Après avoir effectué une tâche de pointage sans rétroaction visuelle, les participants (avec ou sans schizophrénie) devaient indiquer si la cible présentée à l'écran était déviée vers la gauche ou vers la droite par rapport à leur position réelle. Les résultats montrent que les personnes avec schizophrénie ont plus de difficulté à discerner entre différentes manipulations visuelles comparativement à des contrôles, et cette imprécision est liée aux perturbations du sentiment d'agentivité (Synofzik et al., 2010). Cette imprécision serait liée aux prédicteurs puisque pour réaliser la tâche il est nécessaire de comparer l'information issue des efférences motrices (pointer vers la cible) et la rétroaction visuelle renvoyée (cible orientée à gauche ou à droite) (Synofzik et al., 2010). Les résultats de cette thèse vont dans le sens d'une imprécision des prédicteurs en présence de douleur. En effet, les personnes ayant un SDRC sont plus imprécises que des participants contrôles pour détecter différents niveaux de manipulation visuelle (mouvement du bras virtuel plus grand ou plus petit – Chapitre VI). Cet effet peut s'interpréter comme une altération du sens du mouvement ou comme étant une imprécision des prédicteurs – l'un n'excluant pas l'autre. De plus, les résultats montrent que le pourcentage de réussite de la tâche est négativement associé à l'intensité de douleur. Ainsi, plus la douleur est importante, plus les prédicteurs sont imprécis. Cette imprécision pourrait contribuer à rendre les individus avec douleur plus sensibles au conflit, expliquant que le niveau de douleur soit associé à une augmentation des perturbations sensorielles (Chapitre III et IV). En effet, une imprécision des prédicteurs amènerait à la perception erronée d'un conflit : tout comme les personnes diagnostiquées de schizophrénie avec hallucination ne distinguent pas les différences entre des conditions congruente et de conflit (Blakemore et al., 2000; Lindner et al., 2005), les individus avec douleur interprèteraient une condition de congruence comme une condition de conflit. Cette perception erronée d'un conflit mettrait à jour les prédicteurs (Figure 1-2) et contribuerait à renforcer la situation de conflit, expliquant ainsi le maintien des symptômes de douleur et d'autres perturbations sensorielles en présence de douleur.

Comme illustré dans la Figure 1-2 de l'Introduction, la détection d'une erreur entre l'état prédit et l'état réel influence également les **contrôleurs**, cette mise à jour des contrôleurs expliquerait **les perturbations motrices** induites par un conflit sensorimoteur (Frith et al., 2000). Si l'on suit cette hypothèse, les perturbations motrices devraient être accentuées en présence de douleur en conséquence d'un seuil plus bas de détection du conflit sensorimoteur. Dans leur étude, Synofzik et collaborateurs ont montré qu'une situation de conflit sensorimoteur dévie la trajectoire des participants avec schizophrénie, et ce de manière deux fois plus prononcée comparativement à des contrôles (Synofzik et al., 2010). Dans un modèle plus récent des perturbations sensorimotrices observées dans la schizophrénie qui s'appuie sur le modèle à rétroaction optimale du

mouvement (Todorov and Jordan, 2002) ainsi que sur les modèles internes du contrôle moteur (Frith et al., 2000), les auteurs montrent que le modèle prédit des perturbations de l'action en plus des perturbations de la perception de l'action (Izawa et al., 2016). Selon ce modèle, une perturbation des prédicteurs provoque une perturbation du comportement moteur qui est caractérisée par des altérations de la cinématique du mouvement (par exemple une plus grande variabilité dans la trajectoire de mouvement). Bien que nos résultats montrent qu'une situation de conflit sensorimoteur provoque des perturbations motrices, la présence de douleur aiguë n'a pas d'influence sur ces perturbations (Chapitre IV). De plus, l'accès à l'erreur de mouvement n'augmente ou ne diminue pas les perturbations motrices (Chapitre V). Toutefois, il est important de garder à l'esprit que les perturbations motrices étudiées dans les Chapitres IV et V ont été étudiées chez des participants en santé avec ou sans douleur expérimentale. Les résultats de ces études pourraient être différents en présence de douleur chronique. En effet, une méta-analyse montre que la douleur expérimentale n'a pas ou peu d'influence sur la cinématique du mouvement (Bank et al., 2013b). Toutefois, en présence de douleur chronique la cinématique du mouvement est altérée (Burgunder, 1998; Schilder et al., 2012). De plus, chez les personnes ayant un SDRC les troubles moteurs s'aggravent avec le temps (van Hilten, 2010). Ainsi, il est possible que la douleur aiguë ne soit pas suffisante pour induire des changements significatifs au niveau des contrôleurs, mais qu'à plus long terme elle puisse avoir un impact négatif.

De manière plus générale, les résultats suggèrent que les représentations du corps impliquées dans la perception du corps et celles qui sous-tendent les comportements moteurs sont distinctes et peuvent être influencées indépendamment par la présence de douleur aiguë ou chronique.

7.2.2. Modèle des multiples représentations du corps : dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel

Comme présenté en Introduction, les représentations du corps sont un concept complexe et il est largement admis par plusieurs auteurs qu'il existe plus d'une représentation du corps (Dijkerman and de Haan, 2007; Longo et al., 2010; Paillard, 1999; Schwoebel and Coslett, 2005; Di Vita et al., 2016). L'une des hypothèses principales de cette thèse était que la malléabilité des représentations du corps en présence de douleur explique une vulnérabilité plus importante au conflit sensorimoteur en présence de douleur. Ainsi, si plusieurs représentations du corps existent, il en découle que différents types de représentations peuvent être altérées

en présence de douleur, et que celles-ci n'expliquent pas de manière similaire la plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur. Pour interpréter les résultats de la présente thèse, le **modèle des multiples représentations du corps** (Dijkerman and de Haan, 2007; Paillard, 1999; de Vignemont, 2010) apparaît comme le modèle le plus pertinent.

Définition du modèle et application aux résultats de la présente thèse

Grâce à l'étude de cas en neuropsychologie clinique, deux types de représentations du corps ont été différenciées: l'image du corps et le schéma corporel (Dijkerman and de Haan, 2007; Paillard, 1999; de Vignemont, 2010). Le **schéma corporel** (Head and Holmes, 1911), largement inconscient, consiste en une représentation sensorimotrice du corps qui guide les actions. En revanche, l'**image du corps** (Lhermitte and Tchehrazi, 1937) regroupe les autres représentations du corps qui ne sont pas utilisées pour l'action, que celles-ci soient conceptuelles, perceptuelles ou émotionnelles (de Vignemont, 2010). Cette théorie s'est construite selon le modèle de Perception-Action (Haffner and Goodale, 1998) qui suggère une dissociation entre la perception et l'action, entre le « où » (voie ventrale) et le « quoi » (voie dorsale). Cette dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel a également été retrouvée chez des participants en santé (Kammers et al., 2009). Une méta-analyse récente regroupant 59 études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle corrobore le modèle des multiples représentations du corps (Di Vita et al., 2016) et montre deux réseaux neuronaux distincts, bien que des chevauchements soient observés au niveau des aires somatosensorielles et pariétales (Dijkerman and de Haan, 2007; Naito et al., 2015; Pitron and De Vignemont, 2017). Le schéma corporel dépend d'une intégration sensorimotrice et implique notamment le cortex moteur primaire (Naito and Ehrsson, 2001; Di Vita et al., 2016). L'image du corps repose en grande partie sur les cortex somatosensoriel primaire et insulaire (Dijkerman and de Haan, 2007; Di Vita et al., 2016), ce dernier étant impliqué dans les processus émotionnels (Gogolla, 2017), le sentiment d'agentivité (Farrer et al., 2003a) et le sentiment d'appartenance du corps (Karnath, 2005). Bien que ces deux représentations du corps soient distinctes, elles sont souvent altérées dans diverses conditions cliniques (Pitron and De Vignemont, 2017).

Les dissociations observées dans l'ensemble de cette thèse (perturbations sensorielles *versus* perturbations motrices et altération de la perception subjective du membre douloureux *versus* altération de la kinesthésie) reflèteraient deux types de représentations du corps : l'image du corps et le schéma corporel. **L'image du corps**

serait altérée par la présence de douleur aiguë et chronique alors que le schéma corporel serait seulement altéré en présence de douleur chronique.

Premièrement, l'augmentation des **perturbations sensorielles** induites par un conflit sensorimoteur en présence de douleur (Chapitres III et IV) et la **perception subjective du membre douloureux** (Chapitre VI) reflèteraient une **perturbation de l'image du corps** par la présence de douleur aiguë (Chapitre IV) ou de douleur chronique (Chapitres III et VI). Comme présenté en Introduction (section 1.5.2), la douleur aiguë et chronique sont fréquemment associées à une altération de la perception subjective du corps, et ces altérations sont positivement reliées à l'intensité de douleur (Bouffard et al., 2013; Gandevia and Phegan, 1999; Lewis et al., 2007; Lewis and Schweinhardt, 2012; Lotze and Moseley, 2007; Moseley, 2005; Peltz et al., 2011; Valenzuela-Moguillansky, 2012).

Deuxièmement, les **perturbations motrices** induites par le conflit et les **altérations de la kinesthésie** dépendraient du **schéma corporel**. Les résultats de cette thèse soutiennent des études antérieures démontrant que la douleur aiguë n'influence pas le schéma corporel alors que la douleur chronique perturbe le schéma corporel (Moseley, 2004; Moseley et al., 2005; Schwoebel et al., 2001). En effet, nos résultats montrent que la douleur aiguë n'influence pas les perturbations motrices induites par un conflit sensorimoteur (Chapitre IV), alors que la présence de douleur chronique altère la kinesthésie (Chapitre VI – il est toutefois important de noter que certains auteurs considèrent le sens de la position comme appartenant à l'image du corps (Naito and Ehrsson, 2001)). Lors d'une tâche de jugement de latéralité (évaluant le schéma corporel - pour une description détaillée de la tâche voir partie 1.3.4. de l'Introduction), la présence de douleur expérimentale chez des individus en santé n'influence pas les temps de réaction, contrairement aux individus ayant un SDRC (Moseley, 2004; Moseley et al., 2005; Schwoebel et al., 2001).

Ainsi, en accord avec notre hypothèse principale, les résultats de cette thèse suggèrent que la plus grande sensibilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur s'explique par une malléabilité des représentations du corps. Toutefois, cette malléabilité est caractérisée différemment suivant le type de douleur (aiguë ou chronique).

7.3. Limites de la thèse

Les limites de chaque étude ont été présentées spécifiquement dans chaque chapitre et ne seront pas détaillées à nouveau dans cette section (Chapitres III à VI). Toutefois, plusieurs limites d'ordre général méritent d'être soulevées.

Premièrement, les mesures enregistrées dans les quatre études sont uniquement comportementales. En effet, plusieurs études dans le domaine des représentations du corps utilisent des mesures intéroceptives, telles que la réponse galvanique et la température corporelle. En utilisant la technique de la *rubber hand illusion*, des études ont montré que les participants pour qui l'illusion était la plus forte étaient ceux pour qui la réponse galvanique (Armel and Ramachandran, 2003) et la diminution de température corporelle (Moseley et al., 2008a) étaient les plus importantes. Tel que vu dans cette thèse, les conflits sensorimoteurs induisent souvent des perturbations du sentiment d'appartenance du membre et à une perception de diminution ou d'augmentation de la température corporelle. Il serait intéressant d'évaluer si ces perceptions sont associées à des changements objectifs, indiquant une malléabilité des représentations du corps d'un point de vue intéroceptif.

Deuxièmement, dans les études des Chapitres IV et V il aurait été intéressant d'avoir des essais plus longs et plus nombreux lors de la phase expérimentale. En effet, avoir une rétroaction visuelle sur les erreurs de mouvement permet aux participants de s'autocorriger au fil du temps et ainsi de diminuer les perturbations motrices induites par le conflit (Lajoie et al., 1992; Miall and Cole, 2007). Ainsi, dans l'étude du Chapitre V, le facteur temporel aurait éventuellement permis de mettre en évidence un effet de la condition visuelle sur les perturbations motrices au cours du temps. De plus, dans l'étude du Chapitre IV, on peut faire l'hypothèse que l'évolution des perturbations motrices au cours du temps ait été différente en présence ou en absence de douleur expérimentale. En effet, une étude a montré que la présence de douleur expérimentale tonique n'influçait pas la cinématique du mouvement dans une tâche de pointage mais avait un impact sur la stratégie motrice utilisée par les participants au cours du temps (Lamothe et al., 2014). Ainsi, bien que les perturbations motrices ne soient pas influencées par la présence de douleur expérimentale, la stratégie utilisée pour faire face au conflit au cours du temps pourrait être différente. Il est important de noter que les essais ont été gardés courts dans les études des Chapitres IV et V pour permettre l'application ultérieure du paradigme auprès de personnes souffrant de douleur chronique.

Troisièmement, bien que nous ayons montré une bonne fidélité test-retest pour le questionnaire de perturbations sensorielles (Chapitre V), ce questionnaire présente un effet plancher important. En effet, plusieurs individus ne rapportent aucune perturbation sensorielle, particulièrement les personnes en santé sans douleur. D'un point de vue statistique, les effets planchers risquent de mener à la conclusion que la variable indépendante n'a pas d'effet sur la variable dépendante (Howell, 2008). Ainsi, il est possible que certains effets non significatifs des perturbations sensorielles ne soient pas liés à une absence réelle d'effet mais à un biais méthodologique (effet plancher).

Quatrièmement, cette thèse présente des limites dans la généralisation des résultats puisque différentes conditions de douleur chronique ainsi qu'un modèle de douleur expérimentale chez des personnes en santé ont été étudiés dans cette thèse. Il a été montré que la douleur expérimentale active des régions cérébrales distinctes aux douleurs spontanées de condition clinique (Apkarian et al., 2011) et que différentes conditions de douleur chronique présentent des patrons d'activation spécifique (Apkarian et al., 2011; Baliki et al., 2011). Ainsi, les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents sont différents et pourraient générer la variabilité dans les résultats de cette thèse. Toutefois, afin de comprendre et d'isoler les facteurs en lien avec la douleur il est nécessaire d'étudier la douleur expérimentale pour contrecarrer les biais liés à l'étude de la douleur clinique (par exemple les facteurs psychologiques, génétiques, socioéconomiques influençant l'expérience générale de douleur).

7.4. Perspectives

Dans cette sous-section seront détaillées les perspectives de recherche faisant suite aux résultats obtenus. Dans une deuxième partie, les perspectives cliniques seront abordées.

7.4.1. Perspectives de recherche

Tester l'imprécision des modèles internes en présence de douleur

Les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse suggèrent que les modèles internes du contrôle moteur seraient plus imprécis en présence de douleur. Afin de tester spécifiquement cette hypothèse, il serait intéressant dans un premier temps d'évaluer les perturbations motrices induites par un conflit sensorimoteur en

présence de douleur chronique. Une augmentation des perturbations motrices en présence de douleur chronique lors d'un conflit sensorimoteur permettrait de vérifier l'hypothèse selon laquelle les contrôleurs sont influencés par le seuil de détection plus bas du conflit sensorimoteur en présence de douleur. Deuxièmement, il serait intéressant d'évaluer les erreurs de la trajectoire du membre douloureux lors d'une tâche de pointage avec une manipulation de la rétroaction visuelle. En effet, pour réaliser une tâche de pointage avec une rétroaction visuelle du mouvement, les efférences motrices sont intégrées avec les afférences visuelles et proprioceptives selon une intégration sensorimotrice de type bayésien (Körding and Wolpert, 2004), où chaque source d'information est intégrée selon sa fiabilité intrinsèque (c.-à-d. l'inverse de la variabilité) (Ernst and Banks, 2002; Ernst and Bühlhoff, 2004; Körding and Wolpert, 2004). Ainsi, si les modèles internes sont plus imprécis en présence de douleur alors la fiabilité accordée aux efférences motrices sera moindre et les participants avec douleur se fieront davantage à la rétroaction visuelle du mouvement. Cela se manifestera par une plus petite erreur de trajectoire pour viser le centre d'une cible comparativement à des participants contrôles (qui se fieront davantage à leur modèle interne). Cette hypothèse a été vérifiée avec des personnes souffrant de schizophrénie, les études montrent que le poids alloué aux modèles internes est moins important comparativement à des participants contrôles, et est compensé par la vision (Izawa et al., 2016; Synofzik et al., 2013).

Tester la dissociation image du corps et schéma corporel en présence de douleur aiguë et chronique

Les résultats de cette thèse suggèrent également une dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel en présence de douleur. Dans le domaine de la douleur, le modèle des multiples représentations du corps n'a jamais été spécifiquement testé. Il serait ainsi pertinent d'évaluer les dissociations qui existent entre image du corps et schéma corporel suivant le type de douleur (aiguë ou chronique), ainsi que les corrélats neuronaux sous-jacents. Une revue récente a montré qu'une tâche de jugement de latéralité évalue spécifiquement le schéma corporel contrairement à une tâche de jugement de la forme d'un membre qui évalue l'image du corps (Di Vita et al., 2016). Une tâche de jugement de la forme consiste à évaluer si le membre (par exemple la main) présenté à l'écran est plus gros ou plus petit que sa propre main (Peltz et al., 2011; Stewart et al., 2009). Deux hypothèses peuvent être formulées suite aux résultats de cette thèse. En présence de douleur chronique (par exemple SDRC), les tâches de jugement de latéralité et de jugement de la forme d'un membre seront moins bien réussies comparativement au membre sain controlatéral non douloureux et à des participants contrôles

sans douleur. En présence de douleur aiguë, seulement la tâche de jugement de la forme du membre douloureux sera moins bien réussie comparativement au membre sain controlatéral sans douleur et à des participants contrôles sans douleur. D'un point de vue neurophysiologique, les tâches impliquant de l'imagerie visuelle comparativement à de l'imagerie motrice ont été utilisées pour mettre en évidence une dissociation au niveau cortical (grâce à la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) entre image du corps et schéma corporel chez des individus en santé (Corradi-Dell'Acqua et al., 2009). Un paradigme similaire pourrait être utilisé en présence de douleur (aiguë et chronique) comparativement à des participants en santé afin d'évaluer les corrélats neuronaux sous-jacents à la dissociation image du corps et schéma corporel.

Cette meilleure compréhension de la malléabilité des représentations du corps en présence de douleur permettrait d'agir de manière plus efficace en clinique dans l'évaluation et le traitement de la douleur. Actuellement, les définitions de l'image du corps et du schéma corporel varient beaucoup d'une étude à l'autre dans le domaine de la douleur (Lotze and Moseley, 2007). Ce manque de consensus pourrait être attribué au fait que la majorité des études étudiant les altérations des représentations du corps en présence de douleur ne se situe pas dans un modèle en particulier des représentations du corps. Pour répondre en partie à ce problème, un modèle des représentations du corps a été proposé par Moseley et collaborateurs, le modèle de la matrice du corps, qui suggère de ne pas dissocier schéma corporel et image du corps (Moseley et al., 2012a). L'avantage de ce modèle est qu'il intègre les composantes intéroceptives des représentations du corps et situe le corps dans l'espace, permettant d'expliquer les problèmes de négligence souvent observés en présence de douleur (Frettlöh et al., 2006; Moseley et al., 2012b; Reinersmann et al., 2012). En revanche, ce modèle repose seulement sur une intégration multisensorielle et ne prend pas en compte la composante motrice des représentations du corps, contrairement au modèle des multiples représentations du corps (Dijkerman and de Haan, 2007; Paillard, 1999; de Vignemont, 2010). Une prochaine étape en recherche serait de recenser l'ensemble des tâches évaluant les représentations du corps en présence de douleur aiguë et chronique, et d'identifier celles qui seraient davantage reliées au schéma corporel de celles reliées à l'image du corps.

7.4.2. Perspectives cliniques

En réadaptation, la dissociation image du corps et schéma corporel est souvent confondue. Il a été suggéré que les perturbations de la perception subjective du corps (image du corps) chez les individus ayant un SDRC

puissent avoir une influence sur le schéma corporel, et indirectement sur le système moteur (Lewis et al., 2007). Cette hypothèse se base principalement sur l'idée que le cerveau répond à ce qu'il perçoit plutôt qu'à la réalité. Chez des individus ayant un SDRC, le simple fait de voir le membre douloureux être touché (Acerra and Moseley, 2005) et d'imaginer des mouvements du membre douloureux (Moseley et al., 2008b) augmente la douleur. Il est donc légitime de supposer que la perception erronée de la taille et la forme d'un membre influence la façon de se mouvoir. Toutefois, une étude chez des participants en santé a montré que les illusions perceptives induites par la technique de la *rubber hand illusion* n'influençaient pas le comportement moteur lors d'une tâche de pointage. À l'inverse, bouger la main soumise à l'illusion n'influence pas le degré de l'illusion induite par la *rubber hand illusion* (Kammers et al., 2009). Ces résultats corroborent une dissociation entre la perception et l'action (Haffner and Goodale, 1998). Cliniquement, cela signifie que les thérapies visant à manipuler l'image du corps n'auront pas forcément un impact sur le schéma corporel, et *vice-versa*.

Cette thèse s'est concentrée jusqu'à présent à principalement décrire comment la douleur altérerait les représentations du corps, mais la relation n'est pas unidirectionnelle. En effet, de nombreuses études ont montré que la manipulation des représentations du corps influence le niveau de douleur (aiguë ou chronique) (pour une revue voir (Moseley et al., 2012a)). Sur la base de ces effets, plusieurs thérapies ont vu le jour afin de manipuler les représentations du corps dans le but de diminuer la douleur, comme la thérapie miroir (McCabe, 2011; Ramachandran and Altschuler, 2009). L'imagerie motrice progressive (Moseley, 2006) combine la thérapie miroir avec des techniques d'imagerie motrice et est découpée en trois étapes successives : 1) tâche de jugement de latéralité (imagerie motrice implicite), 2) imagerie motrice (explicite), 3) thérapie miroir. Toutefois, les résultats de l'imagerie motrice progressive sur la réduction de la douleur sont controversés dans la littérature (Bowering et al., 2013; Johnson et al., 2012; Moseley, 2006), et notamment son applicabilité en clinique (Johnson et al., 2012). Cette difficulté observée en clinique pourrait être liée au fait que l'imagerie progressive agit sur deux processus distincts : le schéma corporel (jugement de latéralité et imagerie motrice) et l'image du corps (la thérapie miroir). Ainsi, les effets de l'un ne seraient pas forcément bénéfiques sur l'autre (Dijkerman and de Haan, 2007; de Vignemont, 2010). Bien que de nombreuses études soulignent l'effet de la manipulation de l'image du corps sur la douleur (Moseley et al., 2012a), il serait pertinent d'approfondir les recherches afin de déterminer quels types de thérapie permettraient d'agir sur le schéma corporel afin d'améliorer le comportement moteur.

Enfin, nos résultats suggèrent que le schéma corporel serait altéré seulement en présence de douleur chronique. D'un point de vue clinique, être en mesure d'identifier les mécanismes qui expliquent un changement

de l'effet de la douleur sur le schéma corporel permettrait de mieux prévenir les effets néfastes de la chronicisation de la douleur (par exemple sur les troubles moteurs).

CHAPITRE VIII: CONCLUSIONS

Les relations entre représentations du corps, contrôle moteur et douleur sont complexes et multidirectionnelles. Il est important de les étudier afin de comprendre les mécanismes sous-jacents qui contribuent au maintien de la douleur chronique, notamment dans les conditions où la douleur n'est pas associée à une lésion particulière. L'objectif de cette thèse était d'évaluer les caractéristiques cliniques et sensorimotrices permettant d'expliquer une plus grande vulnérabilité au conflit sensorimoteur en présence de douleur. Les résultats suggèrent que la présence de douleur (aiguë ou chronique) diminue le seuil de détection du conflit sensorimoteur et contribue à maintenir une situation de conflit. Ce cercle vicieux d'aggravation de la douleur s'explique davantage par une altération de la perception du corps plutôt que par un défaut d'intégration sensorimotrice, bien que la commande motrice joue un rôle dans les perturbations sensorielles induites par le conflit. Ces résultats soutiennent la théorie des multiples représentations du corps qui suggère une dissociation entre l'image du corps et le schéma corporel. Contrairement à l'image du corps qui est altérée en présence de douleur aiguë et chronique, le schéma corporel serait perturbé seulement en présence de douleur chronique. En clinique, il apparaît donc nécessaire pour le futur de dissocier les évaluations et les thérapies qui agissent sur l'image du corps et sur le schéma corporel, les effets étant possiblement indépendants. En recherche, il sera important d'identifier les mécanismes qui expliquent pourquoi le schéma corporel devient altéré en présence de douleur chronique, les conséquences que cela peut avoir sur le comportement moteur et comment y remédier.

BIBLIOGRAPHIE

Acerra, N.E., Moseley, G.L. (2005). Dysynchiria: Watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology* 65, 751–753.

Aimonetti, J.M., Hospod, V., Roll, J.P., Ribot-Ciscar, E. (2007). Cutaneous afferents provide a neuronal population vector that encodes the orientation of human ankle movements. *J Physiol* 580, 649–658.

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, T.W.J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawski-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovský, J., Wolfe, F., Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62, 2569–2581.

Apkarian, A. V., Baliki, M.N., Farmer, M.A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol* 26, 360–367.

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, 463–484.

Apkarian, A.V., Hashmi, J.A., Baliki, M.N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152, S49–S64.

Armel, K.C., Ramachandran, V.S. (2003). Projecting sensations to external objects: evidence from skin conductance response. *Proc Biol Sci* 270, 1499–1506.

Azanõn, E., Tamè, L., Maravita, A., Linkenauger, S.A., Ferrè, E.R., Tajadura-Jiménez, A., Longo, M.R. (2016). Multimodal Contributions to Body Representation. *Multisens Res* 29, 635–661.

Badoud, D., Tsakiris, M. (2017). From the body's viscera to the body's image: Is there a link between interoception and body image concerns? *Neurosci Biobehav Rev* 77, 237–246.

- Baliki, M.N., Schnitzer, T.J., Bauer, W.R., Apkarian, A.V. (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 6.
- Bank, P.J.M., Peper, C. (Lieke) E., Marinus, J., Beek, P.J., van Hilten, J.J. (2013a). Motor Dysfunction of Complex Regional Pain Syndrome Is Related to Impaired Central Processing of Proprioceptive Information. *J Pain* 14, 1460–1474.
- Bank, P.J.M., Peper, C.E., Marinus, J., van Hilten, J.J., Beek, P.J. (2015). Intended and unintended (sensory-)motor coupling between the affected and unaffected upper limb in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 19, n/a-n/a.
- Bank, P.J.M., Peper, C.E.E., Marinus, J., Beek, P.J.J., van Hilten, J.J.J. (2013b). Motor consequences of experimentally induced limb pain: A systematic review. *Eur J Pain* 17, 145–157.
- Bastian, H. (1888). The “muscular sense”; its nature and cortical localisation. *Brain* 10, 1–137.
- Battaglia, P.W., Jacobs, R. a, Aslin, R.N. (2003). Bayesian integration of visual and auditory signals for spatial localization. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 20, 1391–1397.
- Bean, D.J., Johnson, M.H., Heiss-Dunlop, W., Kydd, R.R. (2016). Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *Eur J Pain (United Kingdom)* 20, 884–894.
- Bean, D.J., Johnson, M.H., Heiss-Dunlop, W., Lee, A.C., Kydd, R.R. (2015). Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain* 156, 2310–2318.
- Beers, R.J. van, Wolpert, D.M., Haggard, P. (2002). When Feeling Is More Important Than Seeing in Sensorimotor Adaptation. *Curr Biol* 12, 834–837.
- Beerthuisen, A., van 't Spijker, A., Huygen, F.J.P.M., Klein, J., de Wit, R. (2009). Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain* 145, 52–59.
- Beerthuisen, A., Stronks, D.L., Huygen, F.J.P.M., Passchier, J., Klein, J., Spijker, A.V.T. (2011). The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) - A prospective multicenter study. *Eur J Pain* 15, 971–975.

- Bell, V., Halligan, P.W., Ellis, H.D. (2006). The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS): A new validated measure of anomalous perceptual experience. *Schizophr Bull* 32, 366–377.
- Bergenheim, M., Ribot-Ciscar, E., Roll, J.P. (2000). Proprioceptive population coding of two-dimensional limb movements in humans: I. Muscle spindle feedback during spatially oriented movements. *Exp Brain Res* 134, 301–310.
- Bergman, S., Herrström, P., Högström, K., Petersson, I.F., Svensson, B., Jacobsson, L.T. (2001). Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol* 28, 1369–1377.
- Berlucchi, G., Aglioti, S. (1997). The body in the brain: Neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 20, 560–564.
- Blakemore, S.J., Wolpert, D., Frith, C. (2000). Why can't you tickle yourself? *Neuroreport* 11, R11–R16.
- Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., Frith, C.D. (1998). Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat Neurosci* 1, 635–640.
- Blanchard, C., Roll, R., Roll, J.-P., Kavounoudias, A. (2013). Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements. *PLoS One* 8, e62475.
- Blanke, O. (2012). Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nat Rev Neurosci* 13, 556–571.
- Bock, O., Pipereit, K., Mierau, A. (2007). A method to reversibly degrade proprioceptive feedback in research on human motor control. *J Neurosci Methods* 160, 246–250.
- Boesch, E., Bellan, V., Moseley, G.L., Stanton, T.R. (2016). The effect of bodily illusions on clinical pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 157, 516–529.
- Borchers, A.T., Gershwin, M.E. (2014). Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 13, 242–265.
- Botvinick, M., Cohen, J. (1998). Rubber hands “feel” touch that eyes see. *Nature* 391, 1998.

Bouffard, J., Gagné, M., Mercier, C. (2013). Effect of painful and non-painful sensorimotor manipulations on subjective body midline. *Front Hum Neurosci* 7, 77.

Bowering, K.J., O'Connell, N.E., Tabor, A., Catley, M.J., Leake, H.B., Moseley, G.L., Stanton, T.R. (2013). The Effects of Graded Motor Imagery and Its Components on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain* 14, 3–13.

Braun, N., Debener, S., Sychala, N., Bongartz, E., Sörös, P., Müller, H.H.O., Philipsen, A. (2018). The Senses of Agency and Ownership: A Review. *Front Psychol* 9, 1–17.

Brun, C., Gagné, M., McCabe, C.S., Mercier, C. (2017). Sensory Disturbances, but Not Motor Disturbances, Induced by Sensorimotor Conflicts Are Increased in the Presence of Acute Pain. *Front Integr Neurosci* 11, 1–13.

Brun, C., Guerraz, M. (2015). Anchoring the “floating arm”: Use of proprioceptive and mirror visual feedback from one arm to control involuntary displacement of the other arm. *Neuroscience* 310, 268–278.

Brun, C., Mercier, C., Grieve, S., Palmer, S., Bailey, J., McCabe, C.S. Sensory disturbances induced by sensorimotor conflicts are higher in complex regional pain syndrome and fibromyalgia compared to arthritis and healthy subjects, and positively relate to pain intensity. *Submitted*.

Brun, C., Metral, M., Chancel, M., Kavounoudias, A., Luyat, M., Guerraz, M. (2015). Passive or simulated displacement of one arm (but not its mirror reflection) modulates the involuntary motor behavior of the other arm. *Neuroscience* 285, 343–355.

Bultitude, J.H., Rafal, R.D. (2010). Derangement of body representation in complex regional pain syndrome: Report of a case treated with mirror and prisms. *Exp Brain Res* 204, 409–418.

Burgunder, J.M. (1998). Pathophysiology of akinetic movement disorders: a paradigm for studies in fibromyalgia? *Z Rheumatol* 57 Suppl 2, 27–30.

Burns, E., Chipchase, L.S., Schabrun, S.M. (2016). Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* n/a-n/a.

Cacchio, A., De Blasis, E., De Blasis, V., Santilli, V., Spacca, G. (2009). Mirror therapy in complex regional pain

syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 23, 792–799.

Calvin-Figuère, S., Romaguère, P., Gilhodes, J.C., Roll, J.-P. (1999). Antagonist motor responses correlate with kinesthetic illusions induced by tendon vibration. *Exp Brain Res* 124, 342–350.

Cameron, O.G. (2002). Visceral sensory neuroscience: interoception. In *Book Reviews*, (Oxford), pp. 1506–1506.

Caterina, M.J., Schumacher, M. a, Tominaga, M., Rosen, T. a, Levine, J.D., Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816–824.

Chan, B.L., Witt, R., Charrow, A.P., Magee, A., Howard, R., Pasquina, P.F., Heilman, K.M., Tsao, J.W. (2007). Mirror Therapy for Phantom Limb Pain. *N Engl J Med* 357, 2206–2207.

Chancel, M., Blanchard, C., Guerraz, M., Montagnini, A., Kavounoudias, A. (2016a). Optimal visuotactile integration for velocity discrimination of self-hand movements. *J Neurophysiol* 116, 1522–1535.

Chancel, M., Brun, C.C.C., Kavounoudias, A., Guerraz, M. (2016b). The kinaesthetic mirror illusion : how much does the mirror matter ? *Exp Brain Res* 234, 1–27.

Clauw, D.J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc* 311, 1547–1555.

Cleeland, C., Ryan, K. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 23, 129–138.

Cohen, H., Harris, N., McCabe, C.S. (2010). Distorting proprioception in patients with rheumatic diseases exacerbates sensory disturbances: further evidence for central pain mechanisms. *Rheumatology* 49, 62.

Cohen, H., McCabe, C., Harris, N., Hall, J., Lewis, J., Blake, D.R. (2013). Clinical evidence of parietal cortex dysfunction and correlation with extent of allodynia in CRPS type 1. *Eur J Pain (United Kingdom)* 17, 527–538.

Cohen, M., Quinter, J., van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Reports* 3, e634.

Cohen, S.P., Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj* 348, f7656–

f7656.

Cole, J., Paillard, J. (1995). Living without touch and peripheral information about body position and movement: studies with deafferented participants. In *The Body and the Self*, J. Bermudez, A. Marcel, and E. N., eds. (Cambridge, MA: MIT Press), pp. 245-266.

Collins, D.F., Prohazka, A. (1996). Movement illusions evoked by ensemble cutaneous input from the dorsum of the human hand. *J Physiol* 496, 857–871.

Cooper, P.J., Taylor, M., Cooper, Z., Fairburn, C.. (1987). The development and validation of the body shape questionnaire. *Int J Eat Disord* 6, 485–494.

Cordo, P., Gurfinkel, V.S., Bevan, L., Kerr, G.K. (1995). Proprioceptive consequences of tendon vibration during movement. *J Neurophysiol* 74, 1675–1688.

Corradi-Dell'Acqua, C., Tomasino, B., Fink, G.R. (2009). What Is the Position of an Arm Relative to the Body? Neural Correlates of Body Schema and Body Structural Description. *J Neurosci* 29, 4162–4171.

Coslett, H.B., Buxbaum, L.J., Schwoebel, J. (2008). Accurate reaching after active but not passive movements of the hand: Evidence for forward modeling. *Behav Neurol* 19, 117–125.

Craske, B. (1977). Perception of Impossible Limb Positions Induced by Tendon Vibration Author. *Science* (80-) 196, 71–73.

Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R.B. (2014). Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Med* 15, 61–72.

Daenen, L., Nijs, J., Roussel, N., Wouters, K., Cras, P. (2012a). Altered perception of distorted visual feedback occurs soon after whiplash injury: an experimental study of central nervous system processing. *Pain Physician* 15, 405–413.

Daenen, L., Nijs, J., Roussel, N., Wouters, K., Van loo, M., Cras, P. (2012b). Sensorimotor incongruence exacerbates symptoms in patients with chronic whiplash associated disorders: An experimental study. *Rheumatol (United Kingdom)* 51, 1492–1499.

- Daenen, L., Roussel, N., Cras, P., Nijs, J. (2010). Sensorimotor incongruence triggers sensory disturbances in professional violinists: An experimental study. *Rheumatology* 49, 1281–1289.
- Dieguez, S., Lopez, C. (2017). The bodily self: Insights from clinical and experimental research. *Ann Phys Rehabil Med* 60, 198–207.
- Dijkerman, H.C., de Haan, E.H.F. (2007). Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav Brain Sci* 30, 189.
- Don, S., Voogt, L., Meeus, M., Kooning, D., Nijs, J. (2016). Sensorimotor Incongruence in People with Musculoskeletal Pain : A Systematic Review. *Pain Pract* 1–14.
- Dukelow, S.P., Herter, T.M., Moore, K.D., Demers, M.J., Glasgow, J.I., Bagg, S.D., Norman, K.E., Scott, S.H. (2010). Quantitative Assessment of Limb Position Sense Following Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 24, 178–187.
- Edin, B., Johansson, N. (1995). Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system. *J Physiol* 487, 243–251.
- Ehrsson, H.H., Holmes, N.P., Passingham, R.E. (2005). Touching a rubber hand: feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *J Neurosci* 25, 10564–10573.
- Ehrsson, H.H., Wiech, K., Weiskopf, N., Dolan, R.J., Passingham, R.E. (2007). Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proc Natl Acad Sci* 104, 9828–9833.
- Eklund, G. (1972). Position sense and state of contraction; the effects of vibration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35, 606–611.
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W., Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5, 2593–2597.
- Ernst, M.O., Banks, M.S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature* 415, 429–433.

- Ernst, M.O., Bühlhoff, H.H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends Cogn Sci* 8, 162–169.
- Eva-Maj, M., Hans, W., Per-Anders, F., Mikael, K., Måns, M. (2013). Experimentally induced deep cervical muscle pain distorts head on trunk orientation. *Eur J Appl Physiol* 113, 2487–2499.
- Farrer, C., Bouchereau, M., Jeannerod, M., Franck, N. (2008). Effect of Distorted Visual Feedback on the Sense of Agency. *Behav Neurol* 19, 53–57.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C.D., Decety, J., Jeannerod, M. (2003a). Modulating the experience of agency: A positron emission tomography study. *Neuroimage* 18, 324–333.
- Farrer, C., Franck, N., Paillard, J., Jeannerod, M. (2003b). The role of proprioception in action recognition. *Conscious Cogn* 12, 609–619.
- Ferrè, E.R., Vagnoni, E., Haggard, P. (2013). Vestibular contributions to bodily awareness. *Neuropsychologia* 51, 1445–1452.
- Fillingim, R.B., King, C.D., Ribeiro-Dasilva, M.C., Riley III, J.L. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 10, 447–485.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Halligan, P.W., Frith, C.D., Driver, J., Frackowiak, R.S.J., Dolan, R.J. (1999). The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain* 122, 497–512.
- Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: Characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1, 182–189.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 224, 5–8.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, W., Larbig, W., Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375.
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., McCabe, C.S., Flor, H. (2013). Sensorimotor incongruence and body perception: an experimental investigation. *Front Hum Neurosci* 7, 310.
- Fortier, S., Basset, F. a. (2012). The effects of exercise on limb proprioceptive signals. *J Electromyogr Kinesiol*

22, 795–802.

Freeman, R.J., Thomas, C.D., Solyom, L., Hunter, M.A. (1984). A modified video camera for measuring body image distortion: technical description and reliability. *Psychol Med* 14, 411–416.

Frettlöh, J., Hüppe, M., Maier, C. (2006). Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 124, 184–189.

Frith, C.D., Blakemore, S.J., Wolpert, D.M. (2000). Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355, 1771–1788.

Galer, B.S., Jensen, M. (1999). Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: Results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 18, 213–217.

Gandevia, S.C., Phegan, C.M.L. (1999). Perceptual distortions of the human body image produced by local anaesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol* 514, 609–616.

Gandevia, S.C., Smith, J.L., Crawford, M., Proske, U., Taylor, J.L. (2006). Motor commands contribute to human position sense. *J Physiol* 571, 703–710.

Gelecek, N., Baskurt, Z., Baskurt, F. (2006). Effects of Chronic Osteoarthritis Pain on the Pressure-Pain Thresholds and Proprioceptive Sense. *J Musculoskeletal Pain* 14, 3–11.

Georgieff, N., Jeannerod, M. (1998). Beyond Consciousness of External Reality: A “Who” System for Consciousness of Action and Self-Consciousness. *Conscious Cogn* 7, 465–477.

Gilhodes, J., Tardy-Gervet, M. (1986). Perceptual and motor effects of agonist-antagonist muscle vibration in man. *Exp Brain Res* 61, 395–402.

Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Curr Biol* 27, 573–591.

Goodwin, G.M., McCloskey, D.I., Matthews, P.B.C. (1972). The contribution of muscle afferents to kinesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joints afferents. *Brain* 95, 705–748.

- Grill, S.E., Hallett, M. (1995). Velocity sensitivity of human muscle spindle afferents and slowly adapting type II cutaneous mechanoreceptors. *J Physiol* 489, 593–602.
- Gritsenko, V., Krouchev, N.I., Kalaska, J.F. (2007). Afferent Input, Efference Copy, Signal Noise, and Biases in Perception of Joint Angle During Active Versus Passive Elbow Movements. *J Neurophysiol* 98, 1140–1154.
- Guerraz, M., Navarro, J., Ferrero, F., Cremieux, J., Blouin, J. (2006). Perceived versus actual head-on-trunk orientation during arm movement control. *Exp Brain Res* 172, 221–229.
- Guerraz, M., Provost, S., Narison, R., Brugnon, A., Virolle, S., Bresciani, J.-P. (2012). Integration of visual and proprioceptive afferents. *Neuroscience* 223, 258–268.
- Gullaud-Toussaint, L., Vinter, A. (2003). The effect of discordant sensory information in graphic production: two distinct subject groups. *Psychol Res* 67, 291–302.
- Gurfinkel, V.S., Levick, Y.S. (1991). Perceptual and automatic aspects of the postural body scheme. In *Brain and Space*, J. Paillard, ed. p.
- HaffeeHaffednnden, A.M., Goodale, M.A. (1998). The effect of pictorial illusion on prehension and perception. *J Cogn Neurosci* 10, 122–136.
- Haggard, P., Taylor-Clarke, M., Kennett, S. (2003). Tactile perception, cortical representation and the bodily self. *Curr Biol* 13, R170–R173.
- Hamacher, D., Hamacher, D., Krowicki, M., Schega, L. (2015). Gait Variability in Chronic Back Pain Sufferers With Experimentally Diminished Visual Feedback: A Pilot Study. *J Mot Behav* 2895, 1–4.
- Hansson, P., Backonja, M., Bouhassira, D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 129, 256–259.
- Harden, R.N., Bruehl, S., R., P., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., Lubenow, T., Buvanendran, A., Mackey, S., Graciosa, J., Mogilevski, M., Ramsden, C., Chont, M., Vatine, J.J. (2010). Validation of proposed criteria for CRPS. *Pain* 150, 268–274.
- Harden, R.N., Bruehl, S., Stanton-Hicks, M., Wilson, P.R. (2007). Proposed new diagnostic criteria for complex

regional pain syndrome. *Pain Med* 8, 326–331.

Harris, A.J. (1999). Cortical origin of pathological pain. *Lancet* 354, 1464–1466.

Hay, J.C., Pick, H.L., Ikeda, K. (1965). Visual capture produced by prism spectacles. *Psychon Sci* 2, 215–216.

Head, H., Holmes, H.G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34, 102–254.

Van Hecke, O., Austin, S.K., Khan, R.A., Smith, B.H., Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155, 654–662.

De Heer, E.W., Gerrits, M.M.J.G., Beekman, A.T.F., Dekker, J., Van Marwijk, H.W.J., De Waal, M.W.M., Spinhoven, P., Penninx, B.W.J.H., Van Der Feltz-Cornelis, C.M. (2014). The Association of depression and anxiety with pain: A study from NESDA. *PLoS One* 9.

Helmholtz, H. (1866). *Handbuch der Physiologischen Optik*. (Leipzig).

Henry, D.E., Chiodo, A.E., Yang, W. (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: A review. *PM R* 3, 1116–1125.

van Hilten, J.J. (2010). Movement disorders in complex regional pain syndrome. *Pain Med* 11, 1274–1277.

Hodges, P.W., Tucker, K. (2011). Moving differently in pain : A new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 152, S90–S98.

Holmes, N.P., Crozier, G., Spence, C. (2004). When mirrors lie: “Visual capture” of arm position impairs reaching performance. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4, 193–200.

Von Holst, E. (1954). Relations between the central nervous system and the peripheral organs. *Br J Anim Behav*.

Hopwood, P., Fletcher, I., Lee, A., Al Ghazal, S. (2001). A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* 37, 189–197.

Howell, D.C. (2008). *Fundamentals statistics for the behavioral sciences*.

IASP (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee

on Taxonomy. *Pain* 6, 249.

Izawa, J., Asai, T., Imamizu, H. (2016). Computational motor control as a window to understanding schizophrenia. *Neurosci Res* 104, 44–51.

Izumizaki, M., Tsuge, M., Akai, L., Proske, U., Homma, I. (2010). The illusion of changed position and movement from vibrating one arm is altered by vision or movement of the other arm. *J Physiol* 588, 2789–2800.

Jeannerod, M., Arbib, M.A., Rizzolatti, G., Sakata, H. (1995). Grasping objects: The cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18, 314–320.

Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J., Rasmussen, P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 21, 267–278.

Johnson, S., Hall, J., Barnett, S., Draper, M., Derbyshire, G., Haynes, L., Rooney, C., Cameron, H., Moseley, G.L., C. Williams, A.C., McCabe, C., Goebel, A. (2012). Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: Failure to improve pain. *Eur J Pain* 16, 550–561.

Kalckert, A., Ehrsson, H.H. (2014). The moving rubber hand illusion revisited: Comparing movements and visuotactile stimulation to induce illusory ownership. *Conscious Cogn* 26, 117–132.

Kammers, M.P.M., de Vignemont, F., Verhagen, L., Dijkerman, H.C. (2009). The rubber hand illusion in action. *Neuropsychologia* 47, 204–211.

Karnath, H.-O. (2005). Awareness of the Functioning of One's Own Limbs Mediated by the Insular Cortex? *J Neurosci* 25, 7134–7138.

Katayama, O., Osumi, M., Kodama, T., Morioka, S. (2016). Dysesthesia symptoms produced by sensorimotor incongruence in healthy volunteers : an electroencephalogram study. *J Pain Res* 9, 1197–1204.

Katz, J., Melzack, R. (1990). Pain “memories” in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 43, 319–336.

Keefe, F.J., Ballantyne, J., Blyth, F., Coghill, R.C., Dickenson, A., Dionne, C., Eccleston, C., Finnerup, N.B., Kuner, R., Seminowicz, D.A., Sluka, K. (2018). Publishing the best basic and applied pain science: open science

and PAIN. *Pain* 159, 405–406.

Keefe, F.J., Huling, D. a, Coggins, M.J., Keefe, D.F., Zachary Rosenthal, M., Herr, N.R., Hoffman, H.G. (2012). Virtual reality for persistent pain: a new direction for behavioral pain management. *Pain* 153, 2163–2166.

Kikkert, S., Johansen-Berg, H., Tracey, I., Makin, T.R. (2018). Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex* 106, 174–184.

Kilner, J., Paulignan, Y., Blakemore, S.J. (2003). An interference effect of observed biological movement on action. *Curr Biol* 13, 522–525.

Kilteni, K., Maselli, A., Kording, K.P., Slater, M. (2015). Over my fake body: body ownership illusions for studying the multisensory basis of own-body perception. *Front Hum Neurosci* 9.

Kim, H., Kim, J., Loggia, M.L., Cahalan, C., Garcia, R.G., Vangel, M.G., Wasan, A.D., Edwards, R.R., Napadow, V. (2015). Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. *NeuroImage Clin* 7, 667–677.

Kooning, M. De, Daenen, L., Verhelpen, S., Don, S., Voogt, L., Roussel, N., Loo, M. Van, Cras, P., Nijs, J. (2016). Abnormal Pain Response to Visual Feedback During Cervical Movements in Chronic Whiplash : An Experimental Study. *Pain Pract*.

Körding, K.P., Wolpert, D.M. (2004). Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature* 427, 244–247.

Kuner, R., Flor, H. (2017). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 18, 20–30.

Lackner, J.R., DiZio, P. (2005). Vestibular, Proprioceptive, and Haptic Contributions to Spatial Orientation. *Annu Rev Psychol* 56, 115–147.

Lajoie, Y., Paillard, J., Teasdale, N., Bard, C., Fleury, M., Forget, R., Lamarre, Y. (1992). Mirror drawing in a deafferented patient and normal subjects Visuoproprioceptive conflict. *Neurology* 42, 1104–1106.

Lamothe, M., Roy, J.-S., Bouffard, J., Gagné, M., Bouyer, L.J., Mercier, C. (2014). Effect of Tonic Pain on Motor Acquisition and Retention while Learning to Reach in a Force Field. *PLoS One* 9, e99159.

- Landy, M.S., Johnston, E.B. (1995). Measurement and Modeling of Depth Cue. *Vision Res* 35, 389–412.
- Latremoliere, A., Woolf, C.J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10, 895–926.
- Laufer, Y., Hocherman, S., Dickstein, R. (2001). Accuracy of reproducing hand position when using active compared with passive movement. *Physiother Res Int* 6, 65–75.
- Lee, A.S., Cholewicki, J., Reeves, N.P., Zazulak, B.T., Mysliwiec, L.W. (2010). Comparison of trunk proprioception between patients with low back pain and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil* 91, 1327–1331.
- Lee, H., Lamb, S.E., Bagg, M.K., Tommey, E., G., C.A., Moseley, G.L. (2018). Reproducible and replicable pain research: a critical review. *Pain* 0.
- Legrain, V., Iannetti, G.D., Plaghki, L., Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93, 111–124.
- Lewis, J.S., Kersten, P., McCabe, C.S., McPherson, K.M., Blake, D.R. (2007). Body perception disturbance: A contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 133, 111–119.
- Lewis, J.S., Kersten, P., McPherson, K.M., Taylor, G.J., Harris, N., McCabe, C.S., Blake, D.R. (2010). Wherever is my arm? Impaired upper limb position accuracy in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 149, 463–469.
- Lewis, J.S., McCabe, C.S. (2010). Correcting the body in mind: body perception disturbance in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) and rehabilitation approaches. *Pract Pain Manag* 10, 60–66.
- Lewis, J.S., Schweinhardt, P. (2012). Perceptions of the painful body: The relationship between body perception disturbance, pain and tactile discrimination in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain (United Kingdom)* 16, 1320–1330.
- Lhermitte, J., Tchebrazi, E. (1937). L'image du moi corporel et ses déformations pathologiques. *Encephale* 32, 1–24.
- Lindner, A., Thier, P., Kircher, T.T.J., Haarmeier, T., Leube, D.T. (2005). Disorders of agency in schizophrenia

correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Curr Biol* 15, 1119–1124.

Lishman, J.R., Lee, D.N. (1973). The autonomy of visual kinaesthesia. *Perception* 2, 287–294.

Longo, M.R., Azañón, E., Haggard, P. (2010). More than skin deep: Body representation beyond primary somatosensory cortex. *Neuropsychologia* 48, 655–668.

Lopez, C., Halje, P., Blanke, O. (2008). Body ownership and embodiment: Vestibular and multisensory mechanisms. *Neurophysiol Clin* 38, 149–161.

Lopez, C., Schreyer, H.M., Preuss, N., Mast, F.W. (2012). Vestibular stimulation modifies the body schema. *Neuropsychologia* 50, 1830–1837.

Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W., Birbaumer, N. (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 124, 2268–2277.

Lotze, M., Moseley, G.L. (2007). Role of distorted body image in pain. *Curr Rheumatol Rep* 9, 488–496.

Lynn, B. (1990). Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* 41, 61–69.

Maeda, Y., Kettner, N., Holden, J., Lee, J., Kim, J., Cina, S., Malatesta, C., Gerber, J., McManus, C., Im, J., Libby, A., Mezzacappa, P., Morse, L.R., Park, K., Audette, J., Tommerdahl, M., Napadow, V. (2014). Functional deficits in carpal tunnel syndrome reflect reorganization of primary somatosensory cortex. *Brain* 137, 1741–1752.

Magni, N.E., McNair, P.J., Rice, D.A. (2017). Sensorimotor performance and function in people with osteoarthritis of the hand: A case–control comparison. *Semin Arthritis Rheum* 1–7.

Maihöfner, C., Baron, R., DeCol, R., Binder, A., Birklein, F., Deuschl, G., Handwerker, H.O., Schattschneider, J. (2007). The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130, 2671–2687.

Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B., Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61, 1707–1715.

Maihöfner, C., Neundörfer, B., Birklein, F., Handwerker, H.O. (2006). Mislocalization of tactile stimulation in

patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol* 253, 772–779.

Makin, T.R., Holmes, N.P., Ehrsson, H.H. (2008). On the other hand: Dummy hands and peripersonal space. *Behav Brain Res* 191, 1–10.

Makin, T.R., Scholz, J., Henderson Slater, D., Johansen-Berg, H., Tracey, I. (2015). Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation. *Brain* 138, 2140–2146.

Mansour, A.R., Farmer, M.A., Baliki, M.N., Apkarian, A. V (2014). Chronic pain: The role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci* 32, 129–139.

Mao, J. (2009). Translational Pain Research: Achievements and Challenges. *J Pain* 10, 1001–1011.

Maravita, A., Spence, C., Driver, J. (2003). Multisensory integration and the body schema: close to hand and within reach. *Curr Biol* 13, R531–R539.

Marchand, S. (2009). *Le phénomène de la douleur: comprendre pour soigner*.

Martínez, E., Aira, Z., Buesa, I., Aizpurua, I., Rada, D., Azkue, J.J. (2018). Embodied pain in fibromyalgia: Disturbed somatopresentations and increased plasticity of the body schema. *PLoS One* 13, 1–17.

Mavromatis, N., Gagné, M., Voisin, J.I.A.V., Reilly, K.T., Mercier, C. (2016). Experimental tonic hand pain modulates the corticospinal plasticity induced by a subsequent hand deafferentation. *Neuroscience* 330, 403–409.

McCabe, C. (2011). Mirror visual feedback therapy. a practical approach. *J Hand Ther* 24, 170–179.

McCabe, C.S., Blake, D.R. (2008). An embarrassment of pain perceptions? Towards an understanding of and explanation for the clinical presentation of CRPS type 1. *Rheumatology* 47, 1612–1616.

McCabe, C.S., Blake, D.R., Skevington, S.M. (2000). Cortical origins of pathological pain. *Lancet* 355, 318–319.

McCabe, C.S., Cohen, H., Blake, D.R. (2007). Somaesthetic disturbances in fibromyalgia are exaggerated by sensory - Motor conflict: Implications for chronicity of the disease? *Rheumatology* 46, 1587–1592.

McCabe, C.S., Cohen, H., Hall, J., Lewis, J., Rodham, K., Harris, N. (2009). Somatosensory conflicts in complex

regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 11, 461–465.

McCabe, C.S., Haigh, R.C., Halligan, P.W., Blake, D.R. (2003a). Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology* 42, 1067–1073.

McCabe, C.S., Haigh, R.C., Halligan, P.W., Blake, D.R. (2005). Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: Implications for a cortical model of pain. *Rheumatology* 44, 509–516.

McCabe, C.S., Haigh, R.C., Ring, E.F.J., Halligan, P.W., Wall, P.D., Blake, D.R. (2003b). A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology* 42, 97–101.

McCloskey, D.I. (1973). Differences between the senses of movement and position shown by the effects of loading and vibration of muscles in man. *Brain Res* 63, 119–131.

McClure Walk, A.M.C., Heller, M.A. (2014). The effect of visual magnification and reduction on perceived hand size. *Attention, Perception, Psychophys* 76, 1045–1056.

McDermid, A.J., Rollman, G.B., McCain, G.A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia evidence of perceptual amplification. *Pain* 66, 133–144 ST–Generalized hypervigilance in fibrom.

McWilliams, L.A., Cox, B.J., Enns, M.W. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain* 106, 127–133.

Meltzoff, A.N., Moore, M.K. (1977). Imitation of Facial and Manual Gestures by Human Neonates. *Science* (80-) 198, 75–78.

Meltzoff, A.N., Moore, M.K. (1983). Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev* 54, 702–709.

Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 13, 88–92.

Melzack, R., Katz, J. (2013). Pain. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 4, 1–15.

Mercier, C., Gagné, M., Reilly, K., Bouyer, L. (2016). Effect of Experimental Cutaneous Hand Pain on Corticospinal Excitability and Short Afferent Inhibition. *Brain Sci* 6, 45.

- Mercier, C., Sirigu, A. (2009). Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. *Neurorehabil Neural Repair* 23, 587–594.
- Metral, M., Blettery, B., Bresciani, J.-P., Luyat, M., Guerraz, M. (2013). Trying to move your unseen static arm modulates visually-evoked kinesthetic illusion. *PLoS One* 8, e80360.
- Metral, M., Guinot, M., Bresciani, J.-P.P., Luyat, M., Roulin, J.-L.L., Guerraz, M. (2014). Bimanual coordination with three hands: is the mirror hand of any help? *Neuropsychologia* 52, 11–18.
- Miall, R.C., Cole, J. (2007). Evidence for stronger visuo-motor than visuo-proprioceptive conflict during mirror drawing performed by a deafferented subject and control subjects. *Exp Brain Res* 176, 432–439.
- Michal, M., Adler, J., Reiner, I., Wermke, A., Ackermann, T., Schlereth, T., Birklein, F. (2016). Association of Neglect-Like Symptoms with Anxiety, Somatization, and Depersonalization in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* pnw214.
- Mitchell, J.K. (1831). Art. Iv. On a New Practice in Acute and Chronic Rheumatism. *Am J Med Sci* 8, 55–64.
- Moore, J.W., Fletcher, P.C. (2012). Sense of agency in health and disease: A review of cue integration approaches. *Conscious Cogn* 21, 59–68.
- de Mos, M., de Bruijn, a. G.J., Huygen, F.J.P.M., Dieleman, J.P., Stricker, B.H.C., Sturkenboom, M.C.J.M. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 129, 12–20.
- De Mos, M., Van Der Hoeven-Borgman, M., Dieleman, J.P., Stricker, B.H., Sturkenboom, M.C., Huygen, F.J. (2009). Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 25, 590–597.
- Moseley, G.L. (2004). Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology* 62, 2182–2186.
- Moseley, G.L. (2005). Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 65, 773.
- Moseley, G.L. (2006). Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 67, 2129–2134.

Moseley, G.L. (2007). Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain* 130, 294–298.

Moseley, G.L. (2008). I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 140, 239–243.

Moseley, G.L., Gallace, A., Di Pietro, F., Spence, C., Iannetti, G.D. (2013). Limb-specific autonomic dysfunction in complex regional pain syndrome modulated by wearing prism glasses. *Pain* 154, 2463–2468.

Moseley, G.L., Gallace, A., Spence, C. (2012a). Bodily illusions in health and disease: Physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical "body matrix." *Neurosci Biobehav Rev* 36, 34–46.

Moseley, G.L., Gallagher, L., Gallace, A. (2012b). Neglect-like tactile dysfunction in chronic back pain. *Neurology* 79, 327–332.

Moseley, G.L., McCormick, K., Hudson, M., Zalucki, N. (2006). Disrupted cortical proprioceptive representation evokes symptoms of peculiarity, foreignness and swelling, but not pain. *Rheumatology* 45, 196–200.

Moseley, G.L., Olthof, N., Venema, A., Don, S., Wijers, M., Gallace, A., Spence, C. (2008a). Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Natl Acad Sci* 105, 13169–13173.

Moseley, G.L., Sim, D.F., Henry, M.L., Souvlis, T. (2005). Experimental hand pain delays recognition of the contralateral hand - Evidence that acute and chronic pain have opposite effects on information processing? *Cogn Brain Res* 25, 188–194.

Moseley, G.L., Zalucki, N., Birklein, F., Marinus, J., Van Hilten, J.J., Luomajoki, H. (2008b). Thinking about movement hurts: The effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Care Res* 59, 623–631.

Naito, E., Ehrsson, H.H. (2001). Kinesthetic illusion of wrist movement activates motor-related areas. *Neuroreport* 12, 3805–3809.

Naito, E., Morita, T., Amemiya, K. (2015). Body representations in the human brain revealed by kinesthetic illusions and their essential contributions to motor control and corporeal awareness. *Neurosci Res* 104, 1–15.

National Clinical Guideline Centre (UK). (2014). Osteoarthritis: Care and Management in Adults. *NICE Clin Guidel No 177* 137–149.

Nijs, J., Daenen, L., Cras, P., Struyf, F., Roussel, N., Oostendorp, R. a B. (2012). Nociception affects motor output: a review on sensory-motor interaction with focus on clinical implications. *Clin J Pain* 28, 175–181.

Nijs, J., Paul van Wilgen, C., Van Oosterwijck, J., van Ittersum, M., Meeus, M. (2011). How to explain central sensitization to patients with “unexplained” chronic musculoskeletal pain: Practice guidelines. *Man Ther* 16, 413–418.

Nijs, J., Roussel, N., Van Oosterwijck, J., De Kooning, M., Ickmans, K., Struyf, F., Meeus, M., Lundberg, M. (2013). Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: State of the art and implications for clinical practice. *Clin Rheumatol* 32, 1121–1129.

Nishigami, T., Mibu, A., Osumi, M., Son, K., Yamamoto, S., Kajiwara, S., Tanaka, K., Matsuya, A., Tanabe, A. (2015). Are tactile acuity and clinical symptoms related to differences in perceived body image in patients with chronic nonspecific lower back pain? *Man Ther* 20, 63–67.

Nishigami, T., Nakano, H., Osumi, M., Tsujishita, M., Mibu, A., Ushida, T. (2014). Central neural mechanisms of interindividual difference in discomfort during sensorimotor incongruence in healthy volunteers: an experimental study. *Rheumatol (United Kingdom)* 53, 1194–1199.

Noel, M., Palermo, T.M., Chambers, C.T., Taddio, A., Hermann, C. (2015). Remembering the pain of childhood: Applying a developmental perspective to the study of pain memories. *Pain* 156, 31–34.

O'Brien, A.T., Deitos, A., Pego, Y.T., Fregni, F., Carillo-de-la-Pena, M.T. (2018). Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *J Pain* 19, 819–836.

Oldfield, R.C. (1971). the Assessment and Analysis of Handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.

Olesen, A.E., Andresen, T., Staahl, C., Drewes, A.M. (2012). Human Experimental Pain Models for Assessing the Therapeutic Efficacy of Analgesic Drugs. *Pharmacol Rev* 64, 722–779.

- Osumi, M., Nobusako, S., Zama, T., Taniguchi, M., Shimada, S., Morioka, S. (2018). Sensorimotor incongruence alters limb perception and movement. *Hum Mov Sci* 57, 251–257.
- Paillard, J. (1999). Body schema and body image - a double dissociation in deafferented patients. *Mot Control Today Tomorrow*.
- Parsons, L.M. (1987). Imagined spatial transformations of one's hands and feet. *Cogn Psychol* 19, 178–241.
- Parsons, L.M. (1994). Temporal and kinematic properties of motor behavior reflected in mentally simulated action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20, 709–730.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., Merabet, L.B. (2005). The Plastic Human Brain Cortex. *Annu Rev Neurosci* 28, 377–401.
- Peltz, E., Seifert, F., Lanz, S., Müller, R., Maihöfner, C. (2011). Impaired hand size estimation in CRPS. *J Pain* 12, 1095–1101.
- Di Pietro, F., McAuley, J.H., Parkitny, L., Lotze, M., Wand, B.M., Moseley, G.L., Stanton, T.R. (2013). Primary Somatosensory Cortex Function in Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain* 14, 1001–1018.
- Pitron, V., De Vignemont, F. (2017). Beyond differences between the body schema and the body image : insights from body hallucinations. *Conscious Cogn* 53, 115–121.
- Pleger, B., Ragert, P., Schwenkreis, P., Förster, A.F., Wilimzig, C., Dinse, H., Nicolas, V., Maier, C., Tegenthoff, M. (2006). Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 32, 503–510.
- Proske, U., Gandevia, S.C. (2009). The kinaesthetic senses. *J Physiol* 587, 4139–4146.
- Proske, U., Gandevia, S.C. (2012). The Proprioceptive Senses: Their Roles in Signaling Body Shape, Body Position and Movement, and Muscle Force. *Physiol Rev* 92, 1651–1697.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R.K., Bushnell, M.C., Duncan, G.H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82, 159–171.

- Ramachandran, V., Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Brain Percept* 263, 377–386.
- Ramachandran, V.S., Altschuler, E.L. (2009). The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 132, 1693–1710.
- Ramachandran, V.S., Stewart, M., Rogers-Ramachandran, D.C. (1992). Perceptual Correlates of Massive Cortical Reorganization. *Neuroreport* 3, 583–586.
- Ratcliffe, N., Newport, R. (2017). The Effect of Visual, Spatial and Temporal Manipulations on Embodiment and Action. *Front Hum Neurosci* 11, 1–11.
- Redding, G.M., Wallace, B. (1996). Adaptive spatial alignment and strategic motor control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22, 379–394.
- Reichling, D.B., Levine, J.D. (2010). Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Cogn Sci* 32, 611–618.
- Reinecke, H., Weber, C., Lange, K., Simon, M., Stein, C., Sorgatz, H. (2015). Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses. *Br J Pharmacol* 172, 324–333.
- Reinersmann, A., Haarmeyer, G.S., Blankenburg, M., Frettlöh, J., Krumova, E.K., Ocklenburg, S., Maier, C., Frettlöh, J., Krumova, E.K., Ocklenburg, S., Maier, C. (2010). Left is where the L is right. Significantly delayed reaction time in limb laterality recognition in both CRPS and phantom limb pain patients. *Neurosci Lett* 486, 240–245.
- Reinersmann, A., Landwehr, J., Krumova, E.K., Ocklenburg, S., Güntürkün, O., Maier, C., Gunturkun, O., Maier, C. (2012). Impaired spatial body representation in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS I). *Pain* 153, 2174–2181.
- Reinersmann, A., Landwehr, J., Krumova, E.K., Peterburs, J., Ocklenburg, S., Gunturkun, O., Maier, C., Güntürkün, O., Maier, C. (2013). The rubber hand illusion in complex regional pain syndrome: Preserved ability to integrate a rubber hand indicates intact multisensory integration. *Pain* 154, 1519–1527.
- Reitsma, M.L., Tranmer, J.E., Buchanan, D.M., Vandenkerkhof, E.G. (2011). Prévalence de la douleur chronique

et des limitations fonctionnelles qui lui sont associées au Canada entre 1994 et 2008. *Mal Chroniques Blessures Au Canada* 31, 160–168.

Reuschel, J., Drewing, K., Henriques, D.Y.P., Rösler, F., Fiehler, K. (2010). Optimal integration of visual and proprioceptive movement information for the perception of trajectory geometry. *Exp Brain Res* 201, 853–862.

Ribot-Ciscar, E., Bergenheim, M., Albert, F., Roll, J.P. (2003). Proprioceptive population coding of limb position in humans. *Exp Brain Res* 149, 512–519.

Ribot-Ciscar, E., Vedel, J.P., Roll, J.P. (1989). Vibration sensitivity of slowly and rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the human foot and leg. *Neurosci Lett* 104, 130–135.

Rockett, M. (2014). Diagnosis, mechanisms and treatment of complex regional pain syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 27, 494–500.

Roll, J.P., Vedel, J.P. (1982). Kinaesthetic role of muscle afferents in man, studied by tendon vibration and microneurography. *Exp Brain Res* 47, 177–190.

Rondot, P., De Recondo, J. (1974). Ataxie optique: trouble de la coordination visuo-motrice. *Brain Res* 71, 367–375.

Roosink, M., McFadyen, B.J., Hébert, L.J., Jackson, P.L., Bouyer, L.J., Mercier, C. (2015a). Assessing the Perception of Trunk Movements in Military Personnel with Chronic Non-Specific Low Back Pain Using a Virtual Mirror. *PLoS One* 10, e0120251.

Roosink, M., Robitaille, N., Mcfadyen, B.J., Hébert, L.J., Jackson, P.L., Bouyer, L.J., Mercier, C. (2015b). Real-time modulation of visual feedback on human full-body movements in a virtual mirror : development and proof-of-concept. *J Neuroeng Rehabil* 12, 1–10.

Roussel, N.A., Kooning, M. De, Nijs, J., Wouters, K., Cras, P. (2015). The Role of Sensorimotor Incongruence in Pain in Professional Dancers. 271–288.

Ryan, T.A. (1940). Interrelations of sensory systems in perception. *Psychol Bull* 37, 659–698.

Salomon, R., Fernandez, N.B., Van Elk, M., Vachicouras, N., Sabatier, F., Tychinskaya, A., Llobera, J., Blanke,

- O. (2016). Changing motor perception by sensorimotor conflicts and body ownership. *Sci Rep* 6, 1–13.
- Scheidt, C.E., Mueller-Becsangèle, J., Hiller, K., Hartmann, A., Goldacker, S., Vaith, P., Waller, E., Lacour, M. (2014). Self-reported symptoms of pain and depression in primary fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Nord J Psychiatry* 68, 88–92.
- Schilder, J.C.M., Schouten, a. C., Perez, R.S.G.M., Huygen, F.J.P.M., Dahan, a., Noldus, L.P.J.J., Van Hilten, J.J., Marinus, J. (2012). Motor control in complex regional pain syndrome: A kinematic analysis. *Pain* 153, 805–812.
- Schopflocher, D., Taenzer, P., Jovey, R. (2011). The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag J Can Pain Soc = J La Société Can Pour Le Trait La Douleur* 16, 445–450.
- Schwoebel, J., Coslett, H.B. (2005). Evidence for multiple, distinct representations of the human body. *J Cogn Neurosci* 17, 543–553.
- Schwoebel, J., Friedman, R., Duda, N., Coslett, H.B. (2001). Pain and the body schema. *Brain* 124, 2098–2104.
- Scott, S., Brown, I. (2013). Method and Apparatus for Assessing Proprioceptive Function. *US Pat* 20.
- Scott, S.H. (2004). Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nat Rev Neurosci* 5, 532–546.
- Sessle, B.J. (2011). Unrelieved pain: A crisis. *Pain Res Manag* 16, 416–420.
- Sheeran, L., Sparkes, V., Caterson, B., Busse, M., Deursen, V., Martin, R.W. (2012). Spinal Position Sense and Trunk Muscle Activity during Sitting and Standing in Non-Specific Chronic Low Back Pain. 37.
- Sherrington, C. (1906). Textbook of physiology. S. EA, ed. (Edinburgh, UK: Pentland), pp. 1002–1025.
- Sherrington, C. (1907). On the proprioceptive system, especially in its reflex aspect. *Brain* 29, 467–482.
- Smith, J.L., Crawford, M., Proske, U., Taylor, J.L., Gandevia, S.C. (2009). Signals of motor command bias joint position sense in the presence of feedback from proprioceptors. *J Appl Physiol* 106, 950–958.
- Snijders, H.J., Holmes, N.P., Spence, C. (2007). Direction-dependent integration of vision and proprioception in

reaching under the influence of the mirror illusion. *Neuropsychologia* 45, 496–505.

Stewart, T.M., Allen, H.R., Han, H., Williamson, D.A. (2009). The development of the Body Motph Assessment version 2.0 (BMA 2.0): Test of reliability and validity. *Body Image* 6, 67–74.

Sumitani, M., Shibata, M., Iwakura, T., Matsuda, Y., Sakaue, G., Inoue, T., Mashimo, T., Miyauchi, S. (2007). Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68, 152–154.

Swart, C.M., Stins, J.F., Beek, P.J., Swart, C.M.A.K., Stins, J.F., Beek, P.J. (2009). Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain* 13, 902–907.

Swinnen, S.P., Puttemans, V., Vangheluwe, S., Wenderoth, N., Levin, O., Dounskaia, N. (2003). Directional interference during bimanual coordination: Is interlimb coupling mediated by afferent or efferent processes. *Behav Brain Res* 139, 177–195.

Synofzik, M., Thier, P., Leube, D.T., Schlotterbeck, P., Lindner, A. (2010). Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain* 133, 262–271.

Synofzik, M., Vosgerau, G., Voss, M. (2013). The experience of agency: An interplay between prediction and postdiction. *Front Psychol* 4, 1–8.

Tastevin, J. (1937). En partant de l'expérience d'Aristote les déplacements artificiels des parties du corps ne sont pas suivis par le sentiment de ces parties ni par les sensations qu'on peut y produire. *Encephale* 32, 57–84.

Terwee, C.B., Bot, S.D.M., de Boer, M.R., van der Windt, D.A.W.M., Knol, D.L., Dekker, J., Bouter, L.M., de Vet, H.C.W. (2007). Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 60, 34–42.

Thieme, H., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J., Dohle, C. (2013). Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Neurol Und Rehabil* 19, 103–117.

Todorov, E., Jordan, M.I. (2002). Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* 5, 1226–1235.

Torebjörk, H.E., LaMotte, R.H., Robinson, C.J. (1984). Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. *J Neurophysiol* 51, 325–339.

Trojan, J. (2012). Body perception, peripersonal space and pain: Clinical findings and conceptual aspects. *Cogn Process* 13, S29.

Tsakiris, M. (2010). My body in the brain: A neurocognitive model of body-ownership. *Neuropsychologia* 48, 703–712.

Tsakiris, M., Jimenez, A.T.-, Costantini, M., Tajadura-Jiménez, A., Costantini, M. (2011). Just a heartbeat away from one's body: interoceptive sensitivity predicts malleability of body-representations. *Proc Biol Sci* 278, 2470–2476.

Tsakiris, M., Schütz-Bosbach, S., Gallagher, S. (2007). On agency and body-ownership: Phenomenological and neurocognitive reflections. *Conscious Cogn* 16, 645–660.

Tsay, A., Allen, T.J.J., Proske, U., Giummarra, M.J. (2015). Sensing the body in chronic pain: A review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neurosci Biobehav Rev* 52, 1–12.

Tsuge, M., Izumizaki, M., Kigawa, K., Atsumi, T., Homma, I. (2012). Interaction between vibration-evoked proprioceptive illusions and mirror-evoked visual illusions in an arm-matching task. *Exp Brain Res* 223, 541–551.

Turk, D.C., Wilson, H.D., Cahana, A. (2011). Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226–2235.

Turton, A.J., Palmer, M., Grieve, S., Moss, T.P., Lewis, J., McCabe, C.S. (2013). Evaluation of a prototype tool for communicating body perception disturbances in complex regional pain syndrome. *Front Hum Neurosci* 7, 517.

Valenzuela-Moguillansky, C. (2012). Pain and disturbances in body awareness. *Cogn Process* 13, S30.

Valenzuela-Moguillansky, C. (2013). Pain and Body Awareness An Exploration of the Bodily Experience of Persons Suffering from Fibromyalgia. *Constr Found* 8, 339–350.

- de Vignemont, F. (2010). Body schema and body image—Pros and cons. *Neuropsychologia* 48, 669–680.
- De Vignemont, F. (2011). Embodiment, ownership and disownership. *Conscious Cogn* 20, 82–93.
- Di Vita, A., Boccia, M., Palermo, L., Guariglia, C. (2016). To move or not to move, that is the question! Body schema and non-action oriented body representations: An fMRI meta-analytic study. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 37–46.
- Wegner, D.M., Wheatley, T. (1999). Apparent mental causation. Sources of the Experience of Will: *Am Psychol* 54, 480–492.
- Werker, J.F., Polka, L. (1997). The conditioned head turn procedure as a method for testing infant speech perception. *Early Dev Parent* 6, 171–178.
- Wilbarger, J.L., Cook, D.B. (2011). Multisensory hypersensitivity in women with fibromyalgia: Implications for well being and intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 92, 653–656.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield, J.B., Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 62, 600–610.
- Wolpert, D.M., Flanagan, J.R. (2001). Motor prediction. *Curr Biol* 11, R729–R732.
- Wolpert, D.M., Ghahramani, Z., Jordan, M. (2016). An Internal Model for Sensorimotor Integration Author (s): Daniel M . Wolpert , Zoubin Ghahramani and Michael I . Jordan Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2889276> Accessed : 01-04. 269, 1880–1882.
- Woolf, C.J. (2012). Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, 1–31.
- Xerri, C. (2003). Plasticité des représentations somesthésiques et illusions perceptives : le paradoxe du membre fantôme. *Intellectica* 36–37, 67–87.
- Yang, T.T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F.E., Ramachandran, V.S., Cobb, S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature* 368, 592–593.

Zigmond, A.S., Snaith, R.P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370.